

NUKLEINSÄURESTOFFWECHSEL

BEI PSORIASIS VULGARIS

vorgelegt von
REGINE SCHRÖDER
—

1972
—

Aus der Hautklinik der Johannes Gutenberg-Universität

M a i n z

Direktor: Professor Dr.med. G. W. Korting

NUKLEINSÄURESTOFFWECHSEL

BEI PSORIASIS VULGARIS

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Johannes Gutenberg-Universität

Mainz

vorgelegt von

REGINE SCHRÖDER

aus

Wiesbaden

Dekan: Prof. Dr. med., Dr. med. dent. W. Ketterl

Referent: Prof. Dr. H. Holzmann

Koreferent: Prof. Dr. G. W. Korting

Tag der mündlichen Prüfung: 7.1.1972



gesamtherstellung
ditters bürodienst
mainz

GLIEDERUNG

Seite

A. EINLEITUNG

1

B. HAUPTTEIL

3

I. Biochemie der Nukleinsäuren

1) Entdeckung der Nukleinsäuren

2) Aufbau und Struktur der Nukleinsäuren

4

3) Stoffwechsel der Nukleinsäuren

6

a) Synthese der Nukleinsäuren

aa) Synthese der Purine und Purin-
nukleotide

bb) Synthese der Pyrimidine und
Pyrimidinnukleotide

7

cc) Bildung der Pentosen

8

dd) Enzymatische DNS-Synthese

ee) Enzymatische RNS-Synthese

9

b) Abbau der Nukleinsäuren

10

aa) Abbau der DNS und RNS bis zu
Nukleosiden

bb) Abbau der Purine

12

cc) Abbau der Pyrimidine

4) Funktion der Nukleinsäuren

13

a) Lokalisation der DNS und RNS in der
Zelle

b) Funktion der DNS und RNS

14

II. Biochemisch-quantitative Befunde über Nuklein- säuren und Nukleinsäurespaltprodukte in der psoriatischen Epidermis und den psoriatischen Schuppen

16

	Seite
1) Darstellung einiger Untersuchungsmethoden	16
2) Phosphat	18
3) Pentosen	20
4) Purine und Pyrimidine	22
5) RNS	24
6) DNS	26
7) DNase	28
8) RNase	29
9) Phosphatasen	30
III. <u>Histologisch-qualitative Befunde der psoriatischen Epidermis</u>	32
1) Veränderungen der einzelnen Hautschichten	
2) Zelluläre Veränderungen	35
IV. <u>Autoradiographische Befunde über das Verhalten der Nukleinsäuren in der psoriatischen Epidermis</u>	38
1) Darstellung autoradiographischer Untersuchungsmethoden	
2) Zellturnover und Mitoserate	40
3) Lokalisation und Anzahl DNS-synthetisierender Zellen	
4) Verteilungsmuster der RNS	44
V. <u>Zusammenfassende Darstellung der Untersuchungsergebnisse</u>	45
VI. <u>Harnsäurebefunde bei Psoriasis vulgaris</u>	49
C. <u>SCHLUSS</u>	55
I. Diskussion der Untersuchungsbefunde	
II. Zusammenfassung	63
L i t e r a t u r	67

A b k ü r z u n g s v e r z e i c h n i s

AICR	= 5-Amino-4imidazol-carbonsäureribonukleotid
AMP	= Adenosin-5-Phosphat
ATP	= Adenosintriphosphat
DHEA	= Dehydroepiandrosteron
DNS	= Desoxyribonukleinsäure
DNase	= Desoxyribonuklease
G-6-PDH	= Glucose-6-Phosphatdehydrogenase
GMP	= Guanotin-5-Phosphat
IMP	= Inosinmonophosphat
m-RNS	= messenger-Ribonukleinsäure
OMP	= Oritidinmonophosphat
PRA	= 5-Phosphoribosylamin
RNS	= Ribonukleinsäure
RNase	= Ribonuklease
t-RNS	= Transfer-Ribonukleinsäure
UDPG	= Uridindiphosphoglucose
UMP	= Uridinmonophosphat
WL	= Wasserlösliches

A. E I N L E I T U N G

Die Psoriasis vulgaris oder Schuppenflechte läßt sich von klinischer Sicht aus definieren als eine chronisch rezidivierende, gelegentlich akute, erythemato-squamöse Dermatosc.

Wenngleich das klinische Erscheinungsbild der Psoriasis bereits in der Antike von Hippokrates und Celsus erwähnt wurde (Weber¹⁴⁸), so ist doch die Aetiopathogenese der Krankheit bis heute weitgehend unklar.

Die Notwendigkeit, sich mit dem Problem der Pathogenese der Psoriasis zu beschäftigen, ist nicht zuletzt schon darin begründet, daß diese Krankheit in unseren Breiten 7% aller dermatologischen Fälle ausmacht und somit nach dem Ekzem die zweithäufigste Hautkrankheit darstellt. Auf die Gesamtbevölkerung bezogen bedeutet das einen Befall mit Psoriasis von 2 - 3%, wobei eine ausgesprochene Bevorzugung der weißen Rasse gegenüber der gelben und schwarzen, die nur äußerst selten an Schuppenflechte erkranken, zu konstatieren ist (Weber¹⁴⁸).

Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Möglichkeit zur Manifestation der Psoriasis auf etwa 40% geschätzt wird (Lomholt⁹⁰), so daß der Prozentsatz der Dispositionsträger in der Allgemeinbevölkerung mit ungefähr 7% angenommen werden kann.

Man ist heute davon überzeugt, daß es sich bei Psoriasis um eine genetisch fixierte Hautkrankheit handelt, bei der fast immer der Nachweis familiären Vorkommens gelingt (Hoede⁷¹). Dabei wird jedoch nicht die manifeste Krankheit, sondern die Disposition, auf bestimmte exogene Faktoren wie z.B. lokale Traumen, vorausgehende leichte entzündliche Prozesse, Klima und psychosomatische Alterationen mit dem Erscheinungsbild der Psoriasis zu antworten, vererbt. Daher wird die Psoriasis heute zu den sogenannten idiodispositionellen Krankheiten gerechnet.

Die Vorstellungen über den Erbgang der Psoriasis sind unterschiedlich. Während einerseits (Hoede⁷²) die Ansicht vertreten wird, daß es sich um eine unregelmäßig dominante Vererbung mit wechselnder Penetranz handelt, nimmt man anderer-

seits an, daß die erblich fixierte Bereitschaft, auf bestimmte Umwelteinflüsse mit einer psoriatischen Reaktion zu antworten, möglicherweise multifaktorieller „Genese ist (Vogel¹⁴⁵), d.h. in einer Summation verschiedener genetischer Faktoren begründet liegt.

Eine bestimmte Genkonstellation allein ist aber nicht genügend für die Manifestation der Psoriasis. Erst im Zusammenwirken mit den Umweltfaktoren, auf die in den einzelnen Fällen jedoch eine unterschiedliche Schwellenempfindlichkeit besteht, kommt es zum Ausbruch der Krankheit.

Andere Autoren schließlich (Schnyder¹²¹; Niermann⁹⁹) erachten keine der Hypothesen für ausreichend, um den Erbgang bei Psoriasis restlos zu erklären.

Jedenfalls liegt es nahe, bei unserer heutigen Kenntnis der Bedeutung der Nukleinsäuren als chemischem Substrat genetischer Informationen, sich, wenn wir es mit einer Erbkrankheit zu tun haben, mit eventuellen Anomalien im Nukleinsäurestoffwechsel zu befassen.

In der vorliegenden Arbeit sollen die bisherigen Untersuchungsergebnisse über den Nukleinsäurestoffwechsel bei Psoriasis vulgaris referiert und einer kritischen Beurteilung unterzogen werden.

B. H A U P T T E I L

I. Biochemie der Nukleinsäuren *

1) Entdeckung der Nukleinsäuren

Die Entdeckung der Nukleinsäuren geht zurück auf Forschungen des Schweizer Friedrich Miescher an Eiterzellen und Fischspermien. Es gelang Miescher^{96,97} 1869 aus diesen Untersuchungsobjekten ein bisher unbekanntes Material zu isolieren, vorwiegend nukleärer Herkunft, das er als Nuklein bezeichnete.

Charakteristikum dieses Stoffes war der relativ hohe Phosphorgehalt, die Löslichkeit im Alkalischen und die Ausfällbarkeit im Säuren. Die Bezeichnung Nukleinsäure wurde diesem Stoff erst 1889 von Altmann¹ verliehen.

Im Zusammenhang mit der weiteren Erforschung der Nukleinsäuren sind der Name von Kossel⁸³, dem es gelang, Nukleinsäurebausteine zu isolieren und ferner der von Levene^{85,86} und von Jakobs⁸⁵ zu erwähnen, die die Zuckeranteile der Nukleinsäuren identifizierten und dementsprechend die Unterscheidung in Ribonukleinsäure und Desoxyribonukleinsäure treffen konnten.

Erstmals gelang Feulgen und Rossenbeck⁴⁹ 1924 der mikroskopisch-chemische Nachweis einer Nukleinsäure durch elektive Anfärbung von Zellkernen an mikroskopischen Präparaten mit fuchsin-schweflicher Säure.

Damit waren wichtige Voraussetzungen für die Aufdeckung der Zusammensetzung der Nukleinsäuren gegeben, und da man bereits frühzeitig auf Grund theoretischer Überlegungen den Nukleinsäuren eine Schlüsselstellung für jegliche Leistung einer lebenden Zelle zuschrieb, konzentrierte sich bald das Interesse von Forschern verschiedenster Spezialdisziplinen, wie Biochemie, Entwicklungsphysiologie, Genetik, Mikrobiologie und Virusforschung auf das Untersuchungsobjekt: "Nukleinsäure".

Im Laufe der Jahre konnten mit Hilfe neu entwickelter Methoden wesentliche Einblicke in Aufbau, Stoffwechsel und Funktion

* Übersichten hierzu s. Karlson⁸⁰; Grimmer⁶⁰; Harbers⁶⁴.

der Nukleinsäuren gewonnen werden, jedoch ist vieles noch bis heute hypothetisch geblieben.

Im folgenden soll, soweit es im Rahmen des Themas von Bedeutung ist, ein kurzer Abriss über die bisher vorliegenden Kenntnisse über die Natur der Nukleinsäuren gegeben werden.

2) Aufbau und Struktur der Nukleinsäuren

Die Nukleinsäuren sind hochmolekulare Verbindungen, die bei energischer Säurebehandlung in niedermolekulare Bruchstücke zerfallen. Diese Bruchstücke sind regelmäßig bestimmte Pyrimidin- und Purinbasen, ferner D-Ribose oder 2-Desoxy-D-Ribose und Phosphorsäure. Diejenigen Nukleinsäuren, aus denen bei Hydrolyse Ribose freigesetzt wird, bezeichnet man als RNS, während die desoxyriboschaltigen Nukleinsäuren als DNS bezeichnet werden. Sowohl DNS wie RNS setzen bei schonender Enzym- oder NaOH-Behandlung Spaltprodukte frei, in denen Pyrimidin- und Purinbasen jeweils mit einem phosphorylierten Pentoserest verknüpft sind. Man bezeichnet die Spaltprodukte als Nukleotide oder Nukleosidphosphate. Sie stellen die monomeren Bestandteile der Nukleinsäuren dar.

Die in den Nukleotiden auftretenden basischen Komponenten sind Derivate der Heterocyklen Pyrimidin und Purin, die sich durch Substitution in 2-, 5- und 6-, bzw. 2- und 6- Stellung ableiten. Man unterscheidet dementsprechend an Pyrimidinderivaten Cytosin, Uracil und Thymin, wobei letzteres ausschließlicher DNS-Bestandteil ist, während Uracil nur in der RNS vorkommt, sowie die seltenen Basen 5-Methylcytosin, 5-Hydroxymethylcytosin und Pseudouridin. Als Purinderivate finden sich in DNS und RNS Adenin und Guanin.

Die oben aufgeführten organischen Basen sind N-glykosidisch in β -Form mit dem C₁-Atom der Pentosen verknüpft, wodurch die Nukleoside Adenosin, Guanosin, Cytosin, Uridin und Thymin entstehen. Tritt nun Phosphorsäure in esterartiger Bindung mit dem Kohlenhydrat in Beziehung, so kommen die Nukleotide, die Grundbausteine der Nukleinsäuren zustande. Die Verknüpfung der einzelnen Mononukleotide untereinander, durch die sich die Pri-

märstruktur der Nukleinsäuren ergibt, geschieht über Phosphodiesterbindungen und zwar nach folgendem Schema:

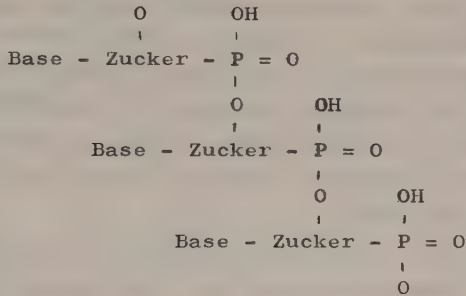


Abbildung I. Schema zur Primärstruktur der Nukleinsäuren
(Aus Harbers ⁶⁴)

Diese Phosphodiesterbindungen werden stets zwischen C₃ und C₅ der Pentose gebildet. DNS- und RNS-Primärstruktur unterscheiden sich dabei nicht voneinander.

Eine Differenzierung zwischen den beiden Nukleinsäuren ist, abgesehen von dem genannten unterschiedlichen Basen- und Zuckervorkommen jedoch auch nach ihrer Sekundärstruktur möglich. Watson und Crick^{147, 146} entwickelten ein Strukturmodell zur DNS-Sekundärstruktur, das sowohl mit den röntgenstrukturanalytischen Daten und dem Verhalten der DNS bei Titration mit Säure und Alkalien übereinstimmt, als es auch der regelmäßig zu findenden Beziehung in der Basenzusammensetzung der Nukleinsäuren Rechnung trägt.

Gemäß diesem Strukturmodell nimmt man an, daß bei der DNS zwei Polynukleotidstränge über Wasserstoffbrückenbindungen zwischen je zwei Basen miteinander in Beziehung treten. Dabei bestimmt jede der Basen des einen Stranges den entsprechenden Paarling des zweiten Stranges. Eine solche Brückenbindung findet in der DNS zwischen Adenin und Thymin und Guanin und Cytosin statt. quantitative Analysen über die Molverhältnisse der

Basen sind eine starke Stütze für diese Annahme der Basenpaarung, da sich Purine und Pyrimidine stets in gleichem Verhältnis zueinander aufweisen ließen.

Die solcherart über Wasserstoffbrücken zusammengehaltenen komplementären Basenpaare bilden einen Doppelstrang, der zu einer Spirale verdrillt ist, derart, daß nach 10 Basen, bzw. Nukleotiden eine Helixwindung beendet ist. Eine solche Windung ist $34 \text{ \AA}$ hoch, ihr Durchmesser etwa $20 \text{ \AA}$. Ein gesamter Nukleinsäurefaden ist etwa $500\,000 \text{ \AA}$ lang, was einem Molegewicht von 130 Millionen entspricht.

Im Unterschied zur DNS liegt die RNS als Einzelstrang vor, was auch aus dem Mengenverhältnis der vier Basen abzuleiten ist, deren Anteile nicht miteinander korrelieren. Ob innerhalb des Einzelstranges kurze Strecken in komplementärer Basenanordnung vereint sind, ist nicht nachgewiesen.

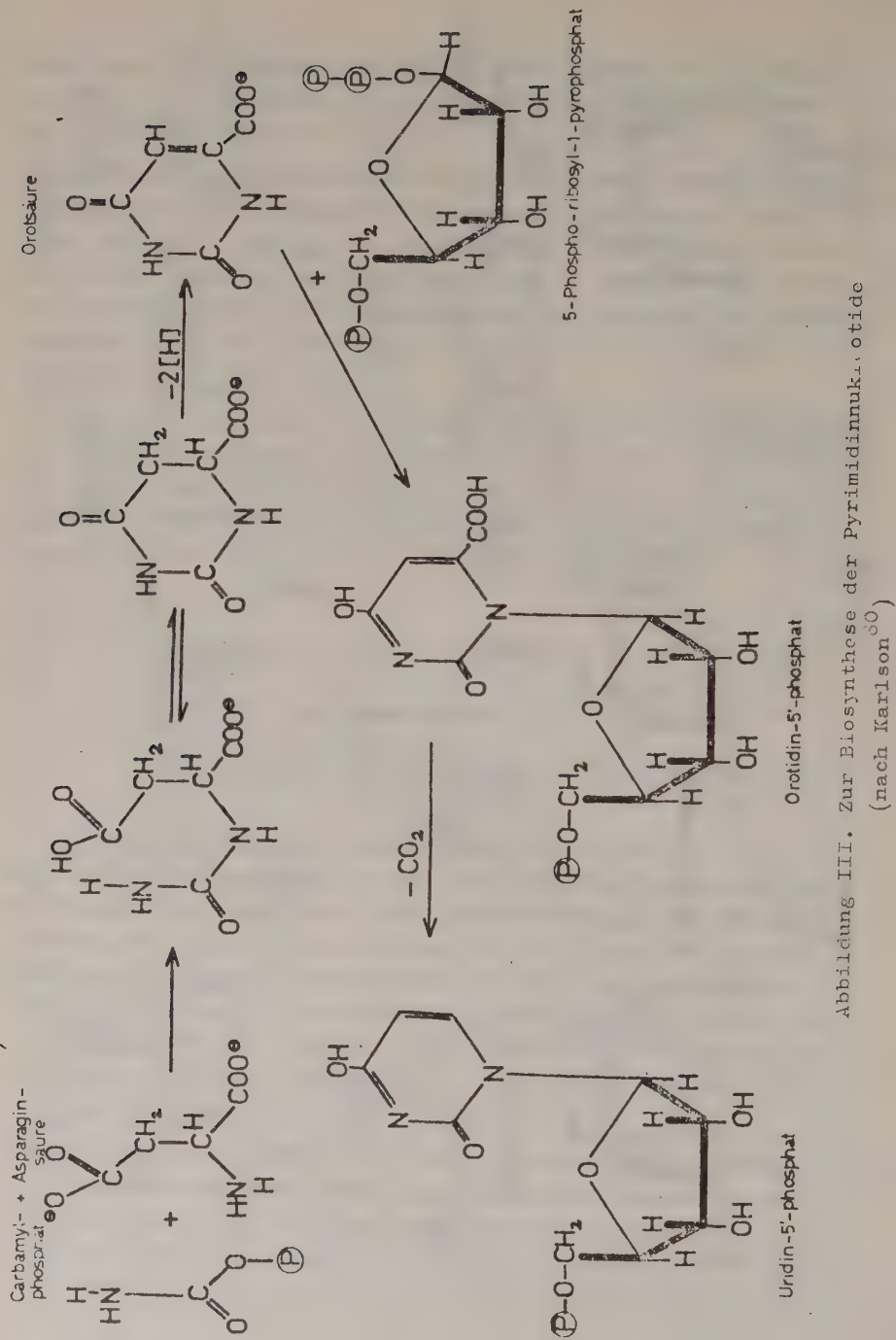
3) Stoffwechsel der Nukleinsäuren

a) Synthese der Nukleinsäuren

aa) Synthese der Purine und der Purinnukleotide

Wie die Abbildung II demonstriert, vollzieht sich die Biosynthese der Purinnukleotide am 5-Phosphoribosylamin. Das PRA kondensiert mit Glycin unter ATP-Mitwirkung zum Glycinribonukleotid, womit bereits drei spätere Ringatome des Purins angelegt sind. Formyl-Coenzym F überträgt ein weiteres C-Atom: es entsteht Formyl-Glycinamidribonukleotid. Bevor der so vorgebildete Fünfring sich unter ATP-Verbrauch zu 5-Aminoimidazolribonukleotid schließt, wird noch das spätere Stickstoffatom N_3 dem Puringerüst angelagert.

In einer frei reversiblen, nicht ATP-abhängigen Reaktion wird Kohlensäure unter Mitwirkung eines Biotinenzym einge-lagert: es entsteht 5-Amino-4-imidazol-carbonsäureribonukleo-tid. Das AICR wird unter Übernahme der Aminogruppe der Aspa-raginsäure in sein Säureamid, das 5-Amino-4-imidazol-carboxamid-



ribonukleotid umgewandelt, und der Sechsring schließt sich unter Eintritt von aktivierter Ameisensäure. Als erstes Purinderivat ist die Inosinsäure entstanden, die als Ausgangssubstanz der Purinnukleotide Adenosin-5-Phosphat und Guanosin-5-Phosphat angesehen werden kann.

In einer Zweistufenreaktion wird Inosinmonophosphat über Xanthosin-5-Phosphat in GMP umgewandelt, während AMP aus IMP durch Übernahme der Aminogruppe der Asparaginsäure entsteht.

Als Vorstufe zur Biosynthese von DNS und RNS dienen die Triphosphate der Nukleoside, die durch Nukleosidmonophosphatkinasen und Nukleosiddiphosphatkinasen aus den Monophosphaten gebildet werden. Meist werden dabei die energiereichen Phosphatgruppen von ATP übertragen.

Neben dieser Synthesemöglichkeit von Ribonukleotiden besteht noch ein weiterer Stoffwechselweg, der fertige Purine ausnützt, und als "preformed pathway" bezeichnet wird. Dabei werden Nukleotide aus den freien Basen und Phosphoribosylpyrophosphat unter Einwirkung von Nukleotidphosphorylasen gebildet.

bb) Synthese der Pyrimidine und der Pyrimidinnukleotide

Bei der Biosynthese der Pyrimidine (s. Abbildung III) wird Carbamylphosphat enzymatisch auf L-Asparagin übertragen. Der aus Carbamylasparaginsäure unter Einwirkung der Dihydroorotase entstandene Sechsring wird zum aromatischen Pyrimidinderivat Orotsäure dehydriert. Erst jetzt wird der Pentosephosphatanteil an das fertige Ringgerüst N-glykosidisch angelagert. Dabei dient Phosphoribosylpyrophosphat als Substrat, und es entsteht unter Abspaltung von Pyrophosphat Oritidinmonophosphat.

OMP wird zu Uridinmonophosphat, welches die Schlüsselsubstanz zur Bildung der zahlreichen Pyrimidinnukleotide darstellt, decarboxyliert. Durch Phosphorylierung mit ATP entsteht aus UMP das Di- und Triphosphat.

Cytidintriphosphat entsteht aus Uridintriphosphat unter enzymatischer Umwandlung der OH-Gruppe am C-Atom 6 in die Aminogruppe, wobei Glutamin als Stickstoffdonator fungiert.

Schließlich kann mittelsaktivem Formaldehyd die Methylgruppe eingeführt werden, womit Thymidinphosphat gebildet wäre. Im Falle des desoxyribosehaltigen Tymidins geschieht diese Methylgruppeneinführung auf der monomeren Stufe.

cc) Bildung der Pentosen

Der Hauptweg für die Bildung der Nukleinsäurepentosen scheint über den Transaldolase-Transketolase-katalysierten Mechanismus zu verlaufen. Die Transketolase katalysiert die Übertragung von C_2 -Bruchstücken mit der Struktur des Glykolaldehyds. Wenn D-Glycerinaldehyd-3-Phosphat als Acceptor-aldehyd dient, so entsteht als Reaktionsprodukt D-Xylulose-5-Phosphat, das über den Pentosephosphatzzyklus mit Ribose-5-Phosphat und Ribulose-5-Phosphat im Gleichgewicht steht.

Die Transaldolase katalysiert die Kondensation von Acetaldehyd mit D-Glycerinaldehydphosphat, wodurch es zur Bildung des 5-Phosphorsäureesters der 2-Desoxyribose kommt.

dd) Enzymatische DNS-Synthese

Zur Bildung neuer DNS ist stets eine geringe Menge hochmolekularer DNS als "Primer" und die Anwesenheit aller vier Desoxyribosidtriphosphate notwendig.

Das Enzym, das die DNS-Synthese katalysiert, ist die DNS-Polymerase, die zu ihrer Aktivität Mg^{++} -Ionen benötigt. Diese Polymerase hat selbst offenbar keinen Einfluß auf die Basenanordnung in der neu gebildeten DNS. Vielmehr dient die kleine Menge fertiger DNS, der "Primer", als Matrize, die dafür sorgt, daß genaue Kopien der bereits vorhandenen DNS-Moleküle entstehen. Entsprechend der intensiven Neubildung von DNS in wachsenden Geweben zeigen diese auch die höchsten DNS-Polymerase-Aktivitäten.

Zur Vermehrung der als Doppelspirale vorliegenden DNS müssen die beiden Polynukleotidstränge voneinander getrennt werden. Die zwei DNS-Einzelstränge dienen dann jeweils als Matrize für einen neuen, in der Basensequenz komplementären DNS-Strang.

Auf Grund dieses Prinzips der semikonservativen Neubildung der DNS setzt sich jedes DNS-Tochtermolekül aus je einem alten und einem neugebildeten Strang zusammen.

Durch histochemisch-autoradiographische Untersuchungen wurde es möglich, den zeitlichen Ablauf der DNS-Verdopplung innerhalb des Zellzyklus zu verfolgen. Man fand, daß die DNS-Synthese nur während einer kurzen Zeitspanne innerhalb des letzten Teiles der Interphase kurz vor der Mitose stattfindet. Als Interphase bezeichnet man allgemein den Zeitraum, der zwischen zwei Zellteilungen liegt.

Vor der DNS-Verdopplung kommt es zu einem beträchtlichen Konzentrationsanstieg der Desoxyribotide und zu einer Vervielfachung der DNS-Polymeraseaktivität. Diese Vorbereitung der DNS-Synthese wird als G_1 -Phase bezeichnet, während die eigentliche Synthesephase als S-Phase, und die Phase, die zwischen dem Abschluß der DNS-Verdopplung und der Rekonstitution der Chromosomen gelegen ist, als G_2 -Phase bezeichnet wird.

ee) Enzymatische RNS-Synthese

In gleicher Weise wie die DNS-Synthese ist auch die RNS-Neubildung abhängig vom Vorhandensein aller vier Basen, die als Ribosidtriphosphate vorliegen müssen. Es läßt sich eine RNS-Synthese, die an die Gegenwart von DNS als "Primer" gebunden ist, von einer RNS-Synthese, die RNS als "Primer" benötigt, unterscheiden.

Bei der DNS-abhängigen RNS-Synthese bleibt die Doppelspiralstruktur der DNS erhalten. Es dient nur jeweils ein Strang der DNS als Matrize für die RNS-Bildung, die durch eine DNS-abhängige RNS-Polymerase katalysiert wird.

Eine von RNS als "Primer" abhängige RNS-Synthese ließ sich vorläufig zwar nur nach Infektion mit RNS-haltigen Viren beobachten, jedoch sprechen verschiedene Befunde dafür, daß eine solche Synthese auch am normalen Zellstoffwechsel beteiligt ist, zumal eine RNS-Polymerase dargestellt werden konnte, die sowohl DNS als auch RNS als "Primer" zu verwenden vermag.

Über die Zusammenhänge zwischen RNS-Biosynthese und Zellwachstum ist relativ wenig bekannt: aus autoradiographischen Untersuchungen geht hervor, daß während der Zellteilungsvorgänge offenbar keine RNS-Synthese stattfindet. Die während der Interphase kontinuierlich nachweisbare RNS-Synthese hört jeweils kurz vor dem Verschwinden der Nukleolen und der Auflösung der Kernmembran auf.

b) Abbau der Nukleinsäuren

aa) Abbau der DNS und RNS bis zu Nukleosiden

Die DNS abbauenden Enzyme werden als Desoxyribonukleasen bezeichnet und können praktisch in allen Geweben nachgewiesen werden. Man unterscheidet eine Mg^{++} -Ionen abhängige DNase I mit einem Molgewicht von 60 000 und einem Wirkungsoptimum im Neutralbereich von einer DNase II mit einem pH-Optimum von 4,5 und einer ionenunabhängigen Aktivität. Außer diesen unterschiedlichen Wirkungsbedingungen zeigen die beiden DNasen auch unterschiedliche Angriffspunkte am DNS-Molekül.

Während die DNase I unter Aufspaltung der 3-Phosphat-esterbindung Oligonukleotide mit einer freien Phosphatestergruppe am C-Atom 5 der abschließenden Desoxyribose freisetzt und nur 1% der Nukleinsäurebausteine als Mononukleotide abspaltet, hydrolysiert die DNase II die 5-Phosphatbindungen und führt so zur Bildung von etwa 7% Mononukleotiden neben Oligonukleotiden mit endständigem 3-Phosphat.

Das die RNS abbauende Enzym wird als Ribonuklease bezeichnet. Es konnte aus dem Pancreas isoliert werden und zeichnet sich durch eine hohe Hitzestabilität aus (bis 80 Grad Celsius).

Das pH-Optimum liegt zwischen pH 5 - 6, Aktivierung durch Metallionen ist nicht erforderlich.

Die Spezifität der RNase ist sehr ausgeprägt: sie spaltet nur Phosphodiesterbindungen, die von Pyrimidin-3-Phosphaten ausgehen. Der erste Schritt der enzymatischen Katalyse ist eine Transphosphorylierung, wobei die zum C-Atom 5 gehende Esterbindung auf die 2-Hydroxylbindung übertragen wird und so zunächst die Stufe eines zyklischen 2',- 3' Phosphates durchlaufen wird. Der zyklische Ester wird dann zum 3-Monoester hydrolysiert.

Purinnukleosid-3-Phosphodiestergruppen sind gegen RNase resistent und es entstehen demzufolge neben Uridin-3-Phosphat und Cytidin-3-Phosphat Oligonukleotide mit einer Pyrimidinnukleosid-3-Phosphat-Endgruppe.

Der weitere Abbau der Oligonukleotide ist durch Einwirkung unspezifischer Phosphodiesterasen möglich, wie sie in Schlangengiften, aber auch in der Darmschleimhaut vorkommen.

Die Schlangengiftphosphatasen spalten spezifisch 3-Phosphatbindungen, so daß die 5-Monophosphate entstehen.

Phosphomonoesterasen, auch als Phosphatasen bezeichnet, vervollständigen durch Angriff auf die 3- und 5-Monoesterbindung den Abbau der Monophosphate: man unterscheidet eine saure Phosphatase mit einem pH-Optimum von 5, die hoch konzentriert in der menschlichen Prostata vorkommt, von einer alkalischen Phosphatase mit einem pH-Optimum von 7,8, die vornehmlich im Dünndarm und Knochen angereichert ist.

Außerdem stellen die 5-Monophosphate noch Substrate für eine spezifisch wirkende 5-Nukleotidase dar, die in Muskel und Samenflüssigkeit gefunden wird, und die die Phosphatbindung optimal bei pH 8,5 spaltet.

Die so entstandenen Nukleoside werden nun vorzugsweise phosphorolytisch durch den Angriff von Nukleosidasen weiter abgebaut, wobei häufig Orthophosphat beteiligt ist, jedoch auch Pyrophosphat in Gegenwart eines geeigneten Enzyms spaltend wirken kann. Dies entspricht dann einer Umkehrung der

Nukleosidsynthese aus Base und Phosphoribosylpyrophosphat.

bb) Abbau der Purine

Der Abbau der Purinbasen verläuft bei verschiedenen Lebewesen unterschiedlich. In diesem Zusammenhang soll nur der Abbau im menschlichen Organismus berücksichtigt werden.

Er verläuft bei Adenosin und Guanosin etwas verschieden. Während nämlich von Guanosin, bevor es als Guanin zu Xanthin desaminiert wird, Ribose abgespalten wird, wird Adenosin als Nukleosid desaminiert, und erst dann entsteht daraus durch phosphorolytische Ribose-Abspaltung das Hypoxanthin.

Hypoxanthin wird unter Vermittlung eines Enzyms von geringer Substratspezifität, der Xanthinoxidase, zu Xanthin oxydiert. Interessanterweise ließ sich in regenerierender Rattenleber und in Hepatomen, also bei intensiver Nukleinsäure-Synthese, keine Xanthinoxidase nachweisen.

Auch die weitere Oxydierung des Xanthins zur Harnsäure, die das Endprodukt des Purinabbaus im menschlichen Organismus darstellt, wird von der Xanthinoxidase katalysiert. Die Harnsäure wird unter physiologischen Bedingungen unverändert durch die Nieren ausgeschieden.

cc) Abbau der Pyrimidine

Den Abbau der Pyrimidine kann man als Umkehrung ihrer Biosynthese auffassen. Zunächst werden die NH_2 -substituierten Basen Cytosin und 5-Methylcytosin desaminiert, so daß Uracil und Thymin entstehen.

Diese werden dann über ein gemeinsames Enzymsystem Uracil-Thymin-Oxydase oxydiert. Der Ring wird hydrolytisch zwischen N_1 und C_6 geöffnet. Da jedoch beim Übergang von Orotsäure zu Uridin CO_2 abgespalten wurde, erscheint als Abbauprodukt nicht die Ausgangssubstanz Asparaginsäure, sondern deren Decarboxylierungsprodukt β -Alanin, ein biogenes Amin.

Als solches spielt es eine Rolle als Vorstufe von Hormonen oder als Baustein von Coenzymen und anderen biologisch wichtigen Substanzen.

4) Funktion der Nukleinsäuren

a) Lokalisation der DNS und RNS in der Zelle

Will man die Funktion von DNS und RNS richtig verstehen, so ist es zunächst wichtig, über ihre Lokalisation im Zellinneren orientiert zu sein, denn es besteht zwischen Funktionsort und Funktion eine nicht bedeutungslose Übereinstimmung.

Der Zellkern, wenn auch meist nicht zentral in der Zelle gelegen, stellt das Zentrum, sozusagen das "Gehirn" der Zelle dar, von wo aus alle übrigen Zellfunktionen gesteuert werden. Von hier aus übernimmt eine Substanz gleichsam als "Hirnsubstanz", wie die spätere Funktionserläuterung zeigen wird, die Steuerung aller Zellvorgänge, und diese Substanz ist die DNS. Sie liegt an fadenförmige Einheiten, die Chromosomen, gebunden vor, die mit Chromomeren besetzt sind.

An den Chromomeren lassen sich stark färbare Querscheiben im cytologischen Bild erkennen, in denen DNS angereichert ist. Diese Querscheiben sind die Orte der genetischen Aktivität. So wie die Chromosomenzahl bei einer Zellart im allgemeinen konstant ist, so ist auch die DNS-Menge/Zelle konstant, was sowohl durch biochemische wie photometrische Analysen bestätigt wird. Für Wirbeltiere liegt der DNS-Gehalt/Zelle bei $1 - 10^{-12}$ g.

Im Gegensatz zur DNS ist die RNS in ihrem Vorkommen nicht auf den Zellkern beschränkt. Sie kommt sowohl im Nukleus als auch im Cytoplasma vor.

Der größte Teil der RNS befindet sich in Ribonukleotidpartikeln, die als Ribosomen bezeichnet werden. Es handelt sich dabei um sphärische Teilchen mit einem Durchmesser von 100 - 200 Å. Im allgemeinen sind die Ribosomen an cytoplasmatische Strukturen gebunden, das sogenannte endoplasmatische Reticulum, aber sie sind ebenso als sogenannte Kernribosomen im Zellkern zu finden. Auch im löslichen Anteil des Cytoplasmas ist RNS nachweisbar. Im Zellkern selbst finden wir RNS, abgesehen von den Kernribosomen, vor allem im Nukleolus, in geringerer Menge auch an den Chromosomen.

b) Funktion der DNS und RNS

Die überragende Funktion der DNS besteht in der Weitergabe der Erbfaktoren. Die DNS ist Träger der genetischen Information, sie enthält diese Information in der Sequenz ihrer vier Basen Guanin, Cytosin, Adenin und Thymin. Jedem Erbfaktor oder jedem Gen entspricht eine DNS, die sich durch eine ganz bestimmte Basensequenz auszeichnet. Diese Basensequenz ist verantwortlich für die Struktur, d.h. die Aminosäuresequenz der zu bildenden Proteine.

Jedoch erst im Zusammenwirken mit der RNS ist eine Weitergabe dieser in der Basensequenz gleichsam als Befehl enthaltenen genetischen Information möglich.

Ausgangspunkt der Informationsübertragung und Proteinsynthese ist zunächst die identische Reduplikation der DNS, d.h. die Synthese von DNS nach dem Prinzip der semikonservativen Neubildung, wie sie oben beschrieben wurde. Sodann wird unmittelbar am Chromosom das Überträgerorgan, gleichsam als eine Arbeitskopie der DNS synthetisiert, die m-RNS. Ein Strang der DNS dient dabei als Matrizze. Diesen Schritt der Informationsübertragung von DNS auf die m-RNS bezeichnet man als Transkription.

Wenn die Sequenz der Basen in der m-RNS in die Sequenz der Aminosäuren des Proteins übersetzt werden soll, so ist dafür ein bestimmter Code notwendig. Jeweils 3 Basen der vier in der m-RNS enthaltenen bilden ein solches Codewort, das eine Aminosäure determiniert.

Bevor die Aminosäuren jedoch unter Übernahme dieses Codewortes zu Peptidketten zusammentreten können, müssen sie aktiviert, d.h. auf ein hohes Gruppenübertragungspotential gebracht werden. Dies geschieht mit Hilfe von ATP unter Abspaltung von Pyrophosphat, wobei Aminosäureadenylsäureanhydrid gebildet wird: In einer zweiten Reaktion wird die Aminoacylgruppe auf ein Molekül der sogenannten t-RNS übertragen und zwar vorwiegend an das Hydroxyl 3 der Ribose. Damit ist ein Ester von genügend hohem Gruppenübertragungspotential, um die Peptidknüpfung zu ermöglichen, gebildet.

Für jede Aminosäure existiert mindestens eine spezifische t-RNS. Die t-RNS übertragen die aktivierten Aminosäuren auf die Ribosomen, an denen dann die Proteinsynthese im Zusammenwirken mit der m-RNS stattfindet.

Um zurückzukommen auf die zu Beginn erwähnte zentrale Lokalisation der DNS innerhalb der Zelle, so wird im Zusammenhang mit der Darlegung der Funktion der DNS offenbar, daß diese räumliche Lokalisation gleichzeitig auch eine Mittelpunktstellung im Funktionsablauf des Zellebens darstellt.

Vieles wäre noch über die DNS- und RNS-abhängigen Regenerations- und Synthesemechanismen zu sagen. In diesem Zusammenhang soll jedoch nur das Problem der Enzyminduktion noch kurz gestreift werden, da es in Beziehung zu später zu Erörterndem steht.

Es kann nämlich die Bildung bestimmter Enzyme dadurch stark angeregt werden, daß das Substrat in die Zelle gelangt. Die Ursache dafür erklärt man sich folgendermaßen:

Die Kontrolle der Genaktivität erfolgt auf der Stufe der Bildung der m-RNS. Es wird dabei oft nicht nur die Aktivität eines einzelnen Gens, sondern einer ganzen Gengruppe, die man als Operon bezeichnet, reguliert. Am Anfang des Operons befindet sich das eine Regulationsfunktion ausübende Operatorgen, die folgenden Gene sind die Strukturgene, sie determinieren die Struktur bestimmter Enzyme.

Das Operatorgen wird durch ein Regulatorgen kontrolliert. Dieses Regulatorgen besitzt möglicherweise eine doppelte Spezifität: es kann sein Operatorgen blockieren, so daß die folgenden Strukturgene nicht mehr abgelesen werden können und es ist spezifisch für den Enzyminduktor, d.h. das Substrat.

Gelangt nun ein Induktor in die Zelle, so verbindet er sich mit dem Regulatorgen, auch Repressor genannt, und es bildet sich ein Repressor-Induktor-Komplex. Dadurch ist der Repressor nicht mehr in der Lage, das Operatorgen zu blockieren und die Synthese der messenger-RNS und der Proteine kann beginnen. Fehlt das Substrat, so wird neues Regulatorgen nachgebildet und das Operatorgen wieder blockiert.

II. Biochemisch-quantitative Befunde über Nukleinsäuren und Nukleinsäurespaltprodukte in der psoriatischen Epidermis und den psoriatischen Schuppen

1) Darstellung einiger Untersuchungsmethoden

Zur Nukleinsäurebestimmung können sowohl cytochemische wie auch biochemische Methoden dienen (Montes⁹⁸).

Die biochemisch-quantitativen Methoden basieren auf der Trennung der Nukleinsäurekomponenten durch Ionenaustauschchromatographie, Papierchromatographie und Elektrophorese. Außerdem existieren weitere Methoden, wie z.B. die nach Schmidt¹¹⁹, Thannhauser¹¹⁹ und Schneider¹²⁰ entwickelte.

Bei dieser Bestimmung werden die nach alkalischer Hydrolyse durch Säurefällung abgetrennten Nukleinsäuren mit Trichlor-essigsäure extrahiert und anschließend DNS mit Hilfe der Diphenylaminreaktion nach Dische⁴², RNS durch die Orcinmethode bestimmt.

Die Diphenylaminreaktion beruht auf der Bildung einer spektrophotometrisch bei 600 nm meßbaren Verbindung des Trichlor-essigsäureextraktes mit dem sogenannten Dischereagenz, das sich aus Diphenylamin, Eisessig und Schwefelsäure zusammensetzt.

Bei der Orcinprobe nach Mejbaum⁹⁵, die einen Nachweis auf Pentosen darstellt, der allerdings ziemlich unspezifisch ist, da er der Interferenz mit Proteinen und bestimmten kohlehydrathaltigen Substanzen, wie z.B. Mucopolysacchariden unterworfen ist, wird die aus dem Orcinreagenz (FeCl_3 in konzentrierter Salzsäure) und dem Trichlor-essigsäureextrakt gebildete Verbindung im Spektrophotometer bei 660 nm colorimetrisch ermittelt.

Eine andere Nukleinsäurebestimmung nach Ogur und Rosen¹⁰² extrahiert zunächst die Lipide aus dem zu untersuchenden Gewebeschnitt mit Aethanolaether. Aus den säurelöslichen

Fraktionen werden DNS und RNS durch Extraktion mit Perchlorsäure gewonnen. Die Mengenbestimmung der Nukleinsäuren kann anschließend durch Messungen im Ultravioletten, Farbreaktionen der Pentosen oder durch Phosphatanalyse erfolgen.

Cytochemische Nukleinsäurebestimmungen sind vor allem für die Differenzierung zwischen RNS und DNS von Bedeutung. Dafür bewährt sich die Feulgensche⁴⁹ Kernfärbung, bei der sich die Desoxyribose der DNS mit fuchsinschwefliger Säure nachweisen läßt.

Außerdem gelingt ein histochemischer RNS- und DNS-Nachweis auf indirektem Wege mit der Substratfilmmethode nach Daoust⁴¹, indem man Gewebeschnitte mit Toluidinblau anfärbt und sie anschließend mit RNase bzw. DNase bebrütet. Der in Gegenwart von RNase bzw. DNase hydrolysierte Anteil der mit Toluidinblau dargestellten Zellen entspricht der Lokalisation der RNS bzw. der DNS.

Diese Methode stellt gleichzeitig auch einen Nachweis für DNase und RNase dar, da in solchen Gewebsabschnitten, in denen DNase- oder RNaseaktivität vorliegt, die Toluidinanfärbung negativ ausfällt.

Allerdings ist es auf diese Weise nicht möglich, die ermittelten Enzymaktivitäten bestimmten Einzelzellen zuzuschreiben oder exakte quantitative Angaben zu machen, da in Bezirken mit hoher Nukleasenaktivität die Nukleinsäuren nicht nur am Ort der Aktivität, sondern auch in dessen Umgebung verdaut wird.

Die biochemische Nukleotidbestimmung von Purinen und Pyrimiden gelingt durch papierchromatographische Auftrennung und nachträgliche Ermittlung der UV-Spektren der eluierten "spots" im Spektrophotometer.

Einen besonderen Purinnachweis gestattet die Methode nach Edlbacher und Jucker⁴⁴, die auf einer Ausfällung von Purinen mit Kupfersulfat und anschließender Bestimmung nach Kjeldahl beruht.

Die Möglichkeiten zur Ribose-, bzw. Desoxyribosebestimmung wurden zum Teil schon im Zusammenhang mit der DNS- und RNSBestimmung erwähnt. Sie beruhen auf Farbreaktionen wie die Diphenylaminmethode zum Nachweis von Desoxyribose und die Orcinmethode zum Nachweis der Ribose. Eine papierchromatographische Auftrennung der Pentosen erwies sich im Falle der Untersuchungen an der Haut als schwierig, da die Pentosen offenbar an andere chemische Substanzen, wie z.B. Aminosäuren gebunden vorkommen.

Die Differenzierung der Phosphate in den wasserlöslichen Extrakten von psoriatischer Hornschicht erfolgte durch zweidimensionale Papierchromatographie, während die quantitative Phosphorbestimmung mit Hilfe der von Martin und Doty⁹⁴ beschriebenen Methode durchgeführt wurde. Diese Methode basiert auf der Möglichkeit, einen Phosphatnachweis mit Ammoniummolybdat zu führen.

2) Phosphat

Zur Beantwortung der Frage, ob bei Psoriasis ein anormaler Nukleinsäurestoffwechsel vorliegt, untersuchten verschiedene Autoren die Nukleinsäureabbauprodukte in den einzelnen Epidermisschichten und in den psoriatischen Schuppen.

Was Phosphat als Nukleinsäurespaltprodukt anbelangt, so wurde sowohl Gesamtposphat, als auch ungebundenes anorganisches Phosphat und organisches Phosphat mit Hilfe biochemischer Methoden in den wasserlöslichen Extrakten der psoriatischen Hornschicht bestimmt (Braun-Falco und Salfeld^{19, 20}; Flesch, Hodgson und Esoda⁵⁷; Wheatley und Farber¹⁵¹; Szakall und Weber¹⁴²; Schwarz¹²³; Flesch und Esoda⁵³).

Gegenüber normaler Hornschicht wurden grundsätzlich erhöhte Gesamtposphatmengen im Wasserlöslichen gefunden (Braun-Falco und Salfeld²⁰; Szakall und Weber¹⁴²; Flesch, Hodgson und Esoda⁵⁷; Wheatley und Farber¹⁵¹).

Auch anorganisches freies Phosphat liegt, verlichen mit den Werten für Fersenkallus und normale Hornschicht, im WL psoriatischer Hornschicht in erhöhter Konzentration vor (Braun-Falco und Salfeld²⁰; Szakall und Weber¹⁴²; Flesch-Hodgson und Esoda⁵⁷).

Der Phosphatquotient $\frac{\text{freies Phosphat}}{\text{Gesamtphosphat}}$ beträgt für das WL normaler Hornschicht $1 : 2,8 = 0,35$, für Fersenkallus $1 : 1,52 = 0,66$, für psoriatische Hornschicht $1 : 1,32 = 0,72$ (Braun-Falco und Salfeld²⁰).

Selbst, wenn man diese Verhältniszahlen nur cum grano salis werten können wird, so ergibt sich doch daraus, daß der Gehalt an freiem Phosphat im Nichtkeratinanteil der Hornschicht bei Psoriasis relativ am höchsten ist (Braun-Falco und Salfeld²⁰).

Dagegen sind die schwer hydrolysierbaren, organischen phosphorhaltigen Verbindungen, wie sie in normaler Hornschicht vorkommen, in psoriatischen Schuppen vermindert (Flesch, Hodgson und Esoda⁵³), so daß man als Ursache für die Anhäufung von freiem anorganischen Phosphat und die verringerten Mengen der schwer hydrolysierbaren organischen phosphorhaltigen Verbindungen einen stark eingeschränkten Kupplungsvorgang zwischen Pentosen, Aminosäuren und Phosphat, wie er sich normalerweise an die Dekomposition cytoplasmatischer und karyoplasmatischer Substanzen anschließt, annimmt (Szakall und Weber¹⁴²).

Aus all diesen Befunden geht jedenfalls hervor, daß die erhöhten Gesamtphosphatkonzentrationen hauptsächlich aus der Vermehrung von anorganischem Phosphat resultieren, wenn auch möglicherweise der erhöhte RNS-Gehalt psoriatischer Epidermiszellen dafür verantwortlich gemacht werden kann (Braun-Falco und Salfeld²⁰).

Über die Herkunft des Phosphates bestehen verschiedene Ansichten; sie scheint grundsätzlich nicht einheitlich zu sein: freies Phosphat kann dem rascheren Abbau epidermaler, nukleärer und cytoplasmatischer Nukleoproteide (Braun-Falco und Salfeld^{19,20}; Flesch und Esoda⁵³; Flesch, Hodgson und

Esoda⁵⁷⁾ entstammen, was mit der pathologisch gesteigerten Enzymquantität saurer Phosphatasen bei Psoriasis in Einklang stünde (Braun-Falco und Salfeld²⁰⁾).

Die quantitativen Verhältnisse lassen jedoch vermuten, daß die Quelle für freies Phosphat nicht nur ein anormaler Nukleinsäurestoffwechsel darstellt, sondern daß es möglicherweise zusätzlich aus zerfallenden Leukozyten der Munroe-Abszesse, aus intermediären Stoffwechselprodukten der anaeroben Glykolyse oder aus Phospholipiden, die ja in psoriatischen Schuppen erhöht gefunden werden, freigesetzt wird (Braun-Falco und Salfeld¹⁹⁾).

3) Pentosen

Übereinstimmend wurde von allen Untersuchern (Flesch und Esoda⁵⁶; Grüneberg und Szakall⁶¹; Wheatley und Farber¹⁵¹; Hodgson⁷⁰; Szakall und Weber¹⁴⁹; Flesch⁵²; Schwarz¹²²) in wasserlöslichen Extrakten psoriatischer Schuppen ein erhöhter Gehalt an freien und an gebundenen Pentosen festgestellt.

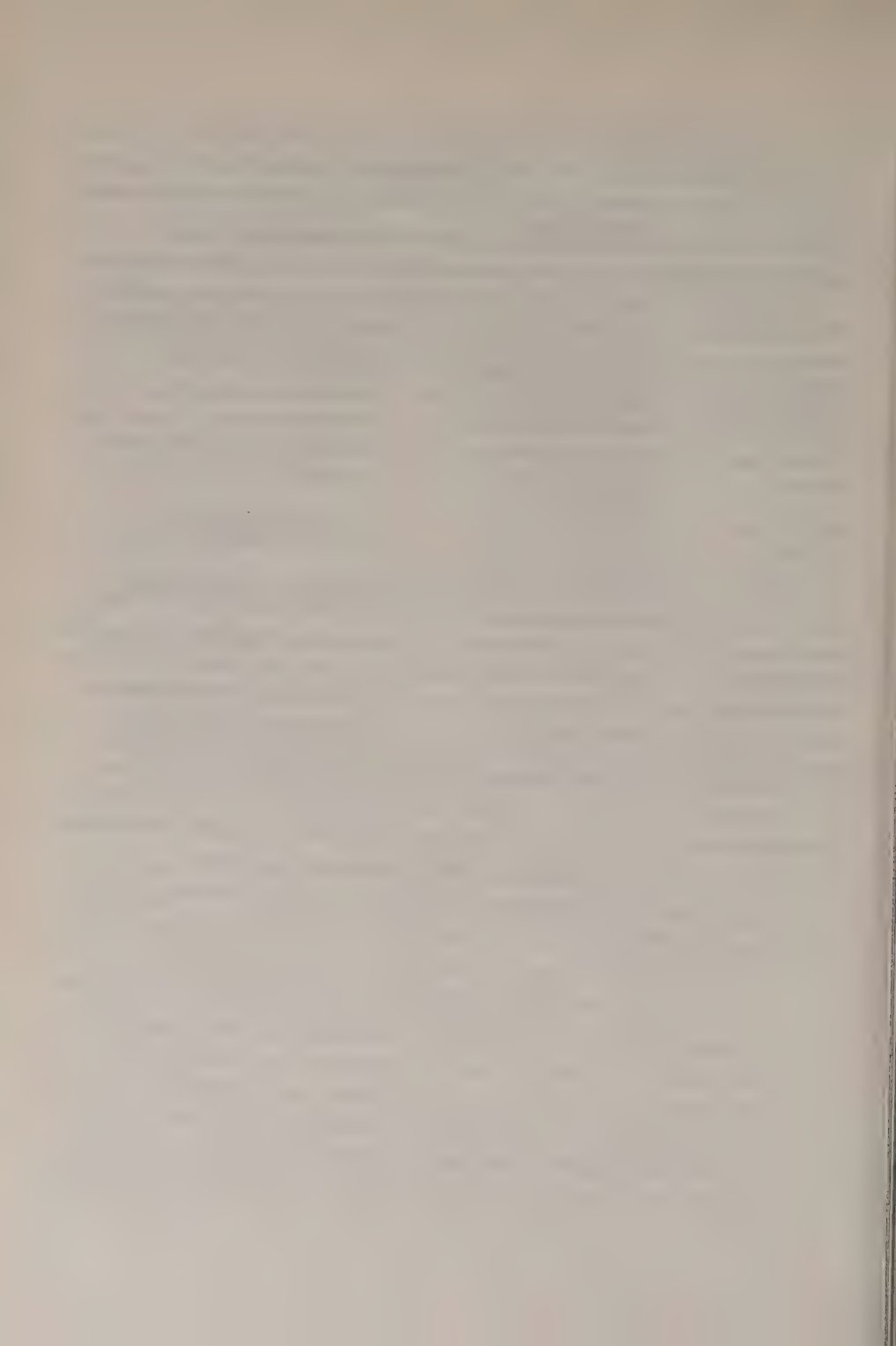
Jedoch schwanken die quantitativen Angaben, wie Tabelle I zeigt. Sie gibt die bei Psoriasis erhöhten Pentosewerte jeweils in Bezug auf die von den Autoren zusätzlich bestimmten Normalwerte von Callus oder nativer Hornschicht an.

Die von Grüneberg und Szakall⁶¹ ermittelten Pentosewerte sind insofern interessant, als diese Autoren bei der Pentosebestimmung berücksichtigten, daß ein erhöhter Pentosegehalt nur dann richtig zum Ausdruck kommt, wenn man ihn auf den wasserlöslichen Anteil psoriatischer Schuppen bezieht.

Der Gehalt an wasserlöslichen Inhaltstoffen ist nämlich in der psoriatischen Hornschicht auf 7% gegenüber normalerweise 42% gesenkt. Der zunächst absolut um das 10 fache erhöht scheinende Pentosegehalt ist also in Wirklichkeit nur etwa um das Doppelte vermehrt, wenn man ihn auf den gleichzeitig verringerten Gehalt an wasserlöslichen Inhaltstoffen bezieht.

Autoren	Gehalt an Pentosen	untersuchtes Substrat
Schwarz ¹²³	20-50 mg %	wasserlöslicher Anteil der nativen Hornschicht
Fleisch und Esoda ⁵⁶	92-190 mg/100 g Trockensubstanz	entfettete Callus- schuppen
Fleisch und Esoda ⁵⁶	254-1651 mg/100 g Trockensubstanz	entfettete Psoriasis schuppen
Fleisch und Esoda ⁵⁶	0,7-1,3 mg/100 g wasserlösliche Callusextrakte	wasserlösliche Callus- schuppenextrakte
Fleisch und Esoda ⁵⁶	2,6-16 mg/100 g wasserlösliche Schuppenextrakte	wasserlösliche psoria- tische Schuppenextrakte
Grüneberg und Szakall ⁶¹	40-430 mg/100 g Trockensubstanz	normale Hornschicht
Grüneberg und Szakall	400-4300 mg/100 g Trockensubstanz	psoriatische Schuppen
Grüneberg und Szakall ⁶¹	67,4 mg/100 g Trockensubstanz	wasserlöslicher Anteil normaler Hornschicht
Grüneberg und Szakall ⁶¹	164,5 mg/100 g Trockensubstanz	wasserlöslicher Anteil von psoriatischen Schuppen

Tabelle I. Pentosegehalt normaler und psoriatischer wasserlöslicher Hornschicht- und Schuppenextrakte



Das Ausmaß der Erhöhung des Totalpentosegehaltes scheint größeren Schwankungen im Laufe der Krankheit unterworfen zu sein: maximale Pentosewerte fanden sich, wenn die Krankheit erst kurz dauerte, und die Schuppung minimal war, während in klinisch gravierenden Fällen von Psoriasis niedrige Pentosewerte vorlagen (Flesch und Esoda^{54, 56}; Flesch, Hodgson und Esoda⁵⁷).

Auch die frei reduzierenden Zucker waren um das 2 - 5fache auf Werte von 1,2 - 2,7 mg % gegenüber Calluswerten von 0,4 - 0,6 mg % erhöht (Flesch und Esoda⁵⁶). Diese Konzentrationen sind ebenfalls Schwankungen gemäß dem Schweregrad der Krankheit unterworfen, und es scheint eine Parallelität zu bestehen zwischen der Konzentrationserhöhung der frei reduzierenden Substanzen und der Höhe der Pentosespiegel, so daß man annimmt, daß ein großer Teil der frei reduzierenden Substanzen in Form von Pentose vorliegt (Flesch und Esoda⁵⁴). Dies steht im Gegensatz zu anderen mit Schuppung verbundenen Dermatosen, wie Morbus Darier und Mycosis fungoides, bei denen die Glucose unter den frei reduzierenden Substanzen vorherrscht (Flesch und Esoda⁵⁴). Während also der Totalpentosegehalt bei vielen Hautkrankheiten erhöht ist, scheint die Erhöhung von freier Pentose für Psoriasis spezifisch zu sein (Flesch und Esoda^{56, 54}).

Mit dem erhöhten Pentosegehalt geht auch ein erhöhter Desoxypentosegehalt einher (Grüneberg und Szakall⁶¹; Wheatley und Farber¹⁵¹). Es werden Desoxyribosewerte von 40 - 160 mg / 100 g Trockensubstanz für psoriatische Schuppen angegeben (Calluswerte 9 mg / 100 g Trockensubstanz) (Flesch und Esoda⁵⁶).

Verschiedene Möglichkeiten kommen für die Herkunft der Pentosen in Betracht: da im Rahmen des allgemein erhöhten Pentosevorkommens meist Desoxyribose zu identifizieren war, vermutet man, daß die Pentosen einem unvollständigen Nukleoproteinabbau bzw. einem anormalen Nukleinsäurestoffwechsel entstammen (Hodgson⁷⁰; Flesch und Esoda⁵³; Flesch, Hodgson und Esoda⁵⁷; Grüneberg und Szakall⁶¹; Braun-Falco und Salfeld¹⁹).

Andererseits stellen aber Nukleinsäuren nur eine begrenzte Pentosequelle dar, so daß auch der Pentosephosphatzzyklus als Ursprung dieser Zucker angenommen werden kann (Hodgson⁷⁰).

Die Herkunft der Pentosen würde eindeutiger, wenn man sie als D-Ribose identifizieren könnte (Flesch, Hodgson und Esoda⁵⁷). Jedoch blieben solche Versuche bislang erfolglos.

Schließlich wird vermutet (Berry und Warkany⁵), daß die mit der Orcin-Methode bestimmte Substanz in den psoriatischen Schuppen eine der Uridindiphosphoglucose ähnliche Verbindung ist.

Diese Vermutung wird damit begründet, daß nach leicht saurer Hydrolyse von wasserlöslichen Schuppenextrakten ein Verlust von etwa 50 % des orcinpositiven Materials zu konstatieren ist und sich nach der Hydrolyse Glucose im Hydrolysat zeigt, was vorher nicht der Fall war. Außerdem eluierte und hydrolysierte man die Bezirke der Papierchromatogramme von wasserlöslichen Extrakten, die organisches Phosphat enthielten, wobei Glucose freigesetzt wurde und organisches Phosphat in anorganisches Phosphat umgesetzt wurde. Von allen mit Orcin reagierenden Substanzen, wie Adenosinmonophosphat, Pentosen, Chondroitinsulfat und Uridindiphosphoglucose setzt aber nur die letztere sowohl Glukose als auch anorganisches Phosphat bei milder Hydrolyse frei.

4) Purine und Pyrimidine

Im wasserlöslichen Anteil psoriatischer Schuppen werden erhöhte Uracil-, Xanthin- und Hypoxanthinwerte gefunden (Flesch, Hodgson und Esoda⁵⁷; Flesch und Esoda⁵³; Wheatley und Farber^{151,150}; Braun-Falco und Salfeld¹⁹).

Quantitative Berechnungen ergeben Uracilwerte von 72 mg / 100 g trockene fettfreie Schuppensubstant (normal = 0), Xanthinwerte von 68 - 195 mg / 100 g trockene fettfreie Schuppensubstanz (normal = 2 - 5 mg) und Hypoxanthinwerte von 42 - 137 mg / 100 g trockene fettfreie Schuppensubstanz

(normal = 10 mg) (Wheatley und Farber¹⁵⁰; Hodgson⁷⁰).

Die Bestimmung von freiem Purin (Braun-Falco und Salfeld¹⁹) ergab ebenfalls deutlich erhöhte Werte, die jedoch nur bei der exsudativen Verlaufsform bis zu 3fach über die Norm anstiegen.

Cytosin und Thymin als Nukleinsäureabbauprodukte wurden im Wasserlöslichen psoriatischer Schuppen dagegen nicht gefunden (Flesch, Hodgson und Esoda⁵⁷). Der Uracilursprung ist ungewiß: Uracil kam meist vergesellschaftet mit Uridin vor und eine exakte papierchromatographische Auftrennung war nicht möglich (Wheatley und Farber¹⁵⁰). Käme Uracil aus dem RNS-Stoffwechsel, dann müßte auch Cytosin gefunden werden (Flesch, Hodgson und Esoda⁵⁷), was nicht der Fall ist.

Bestimmung des Basenverhältnisses, wie sie an vier RNS-Proben angestellt wurde (Wheatley und Farber¹⁵⁰), ergab in drei Fällen eine niedrige Uracilrate und in zwei Fällen eine hohe Cytosinrate. Die Erhöhung des freien Uracils und der niedrige Gehalt der verbleibenden RNS an Uracil könnten darauf hinweisen, daß diese Substanz bevorzugt beim Abbau der RNS abgespalten wird, wofür eine biochemische Erklärung zu finden allerdings schwierig ist. Saure Hydrolyse der RNS des wasserlöslichen Extraktes ergab in der quantitativen papierchromatographischen Untersuchung der so erhaltenen Nukleinsäurebasen keinen Uracilüberschuß, womit die von Wheatley aufgestellte Hypothese zumindest in Frage gestellt wird (Hodgson⁷⁰).

Es erscheint somit wahrscheinlich, daß das Uracil der Uridindiphosphoglukose entstammt (Wheatley und Farber¹⁵⁰; Flesch, Hodgson und Esoda⁵⁷; Hodgson⁷⁰), da ja auch deren übrige Bestandteile, Pentose, Phosphat, Hexosamin und Uronsäure in psoriatischen Schuppen vorkommen.

Jedenfalls spricht die Anhäufung von Purinen und Pyrimidinen in wasserlöslichen Schuppenextrakten für einen möglichen Defekt im Stoffwechsel der Nukleoproteine (Flesch, Hodgson und Esoda⁵⁷) und reflektiert einen wegen der erhöhten Verhornungsrate unvollständigen Abbau der Epidermiszellen (Braun-Falco und Salfeld¹⁹).

Freies Purin könnte allerdings auch aus zerfallenden Leukozyten der Munroe-Abszesse stammen (Braun-Falco und Salfeld¹⁹).

5) Ribonukleinsäure

Bei der Untersuchung der Nukleotidzusammensetzung der RNS in psoriatischen Schuppen fand man folgende Werte (Lever und Liss⁸⁷):

Guanylsäure	33 Mol/100 mol Nukleotide
Cytidylsäure	25 Mol/100 mol Nukleotide
Adenylsäure	23 Mol/100 mol Nukleotide
Uridylsäure	19 Mol/100 mol Nukleotide

Das Verhältnis von Adenyl- und Cytidylsäure zu Guanyl- und Uridylsäure beträgt 0,92 (Liss und Lever⁸⁹).

Auch die quantitative Bestimmung der Pyrimidin- und Purinzusammensetzung ergaben, daß die Zahl der Basen mit einer 6-Aminogruppe annähernd gleich der Zahl der Basen mit einer 6-Ketogruppe ist. Es besteht also gegenüber den Analysen von RNS normaler tierischer Gewebe kein Unterschied dieses Verhältnisses bei der in psoriatischen Schuppen gefundenen RNS (Liss und Lever⁸⁹).

Demgegenüber stellten andere Untersucher (Wheatley und Farber¹⁵⁰) bei der Bestimmung des Basenverhältnisses der RNS durch stufenweise Fraktionierung über Ionenaustauscher in drei Fällen eine niedrige Uracilrate und bei zwei Proben eine hohe Cytosinrate fest, woraus auf einen Uracilmangel der RNS geschlossen wird. Außerdem zeigte die RNS-Fraktionierung ein Vorherrschen der Komponenten mit niedrigem Molekulargewicht und eine Verminderung der hochmolekularen Anteile der RNS, die gelegentlich sogar fehlen. Diese Ergebnisse würden für eine teilweise Depolymerisierung und Degradierung der RNS in psoriatischen Schuppen sprechen und zusammen mit den Hinweisen auf Unterschiede im Basenverhältnis das Vorliegen einer anormalen RNS in psoriatischen Schuppen andeuten. Jedoch

kann Endgültiges erst nach Basensequenzbestimmung ausgesagt werden (Wheatley und Farber¹⁵⁰ ; s. hierzu auch S. 23).

Der RNS-Gehalt der psoriatischen Schuppen wurde gegenüber Normalbefunden erhöht gefunden (Wheatley und Farber¹⁵⁰; Dixon, Gresham und Whittle⁴³; Steigleder und Fischer¹³⁶). Quantitative Angaben sind der Tabelle II zu entnehmen.

Da die Befunde in den psoriatischen Schuppen lediglich Ausdruck für Stoffwechselvorgänge, die sich in tieferen Epidermislagen abspielen, sind, ist es von Interesse, wie sich die RNS-Konzentrationen in den einzelnen Hautschichten verhalten.

Es zeigte sich dabei, daß in den mittleren subcorneal gelegenen Schichten des Stratum spinosum die RNS im Cytoplasma, in der membrannahen Zone der Kerne und den Nukleolen, die hier auch eine Zahl- und Größenzunahme zeigen, signifikant vermehrt ist. Die großen Nukleolen treten gelegentlich in Beziehung zur Kernmembran, was auf eine Ausschleusung von RNS aus dem Kern hindeutet (Rust und Steigleder¹¹³; Rust¹¹²; Yamabe¹⁵⁶; Steigleder¹³⁵).

Das Auftreten eines Stratum granulosum fehlt in der psoriatischen Epidermis (Steigleder¹³⁵). Die normalerweise dort anzutreffenden RNS-haltigen Keratohyalin granula sind nur vereinzelt vorhanden, und es besteht in den unmittelbar unter dem parakeratotischen Stratum corneum gelegenen unverhornten Zellschichten ein Mangel an RNS (Rust und Steigleder¹¹³; Steigleder¹³⁵). Während im Stratum corneum der psoriatischen Papel von einigen Autoren reichlich RNS gefunden wurde (Steigleder und Fischer¹³⁶), konnten andere Untersucher (Braun-Falco¹⁵) im psoriatischen Stratum corneum keine RNS und Nukleolen mehr demonstrieren, woraus geschlossen wurde, daß die RNS in der parakeratotischen Hornschicht enzymatisch abgebaut wird, da ja auch ihre Bestandteile hier erhöht gefunden werden (Braun-Falco¹⁵).

Die abnormen histo- und biochemischen Befunde im RNS-Stoffwechsel bei Psoriasis können möglicherweise in der Dickenzunahme der Epidermis durch die Acanthose begründet sein

(Kaku, Jgarashi, Masu und Fujita⁷⁷; Rassner¹⁰⁷; Reinberg, Sidi und Stolkowski¹⁰⁹).

Jedoch erscheint den meisten Autoren (Hodgson⁷⁰; Reinberg, Sidi und Stolkowski¹⁰⁹; Rust und Steigleder¹¹³, Braun-Falco¹⁵; Yamabe¹⁵⁶) die Ursache für das erhöhte RNS-Vorkommen bei Psoriasis eine erhöhte Zellaktivität zu sein, im Sinne einer Stoffwechselsteigerung der Kerneiweiße, d.h. alle Veränderungen im RNS-Verhalten sind morphologischer Ausdruck einer gesteigerten Proteinsynthese, die durch die funktionellen Veränderungen (Acanthose) hervorgerufen wird (Braun-Falco¹⁵).

Die Anwesenheit der hohen RNS-Mengen scheint eher excessiver Bildung als mangelndem Abbau zuzuschreiben zu sein, da die RNase-Aktivität gesteigert ist, wobei allerdings die Aktivität mancher Enzyme von der Substratmenge abhängt (Steigleder¹³⁵).

Die RNS-Erhöhung entspricht möglicherweise dem unvollständigen Abbau cytoplasmatischer Nukleoproteine (Hodgson⁷⁰). Die unmittelbar unter der parakeratotischen Hornschicht konstatierte RNS-Verminderung könnte sich aus einem beschleunigten Zellabbau erklären lassen (Rust und Steigleder¹¹³).

Insgesamt werden die Veränderungen im RNS-Verhalten der psoriatischen Epidermis als nicht psoriasisspezifisch angesehen, da sie Merkmale auch anderer acanthotischer Dermatosen sind (Braun-Falco¹⁵; Reinberg, Sidi und Stolkowski¹⁰⁹; Rassner¹⁰⁷).

6) Desoxyribonukleinsäure

Außer in einer Untersuchung (Reinberg, Sidi und Stolkowski¹⁰⁹), die die DNS nach der Methode von Ogur und Rosen¹⁰² bestimmte, werden in allen Berichten (Hodgson⁷⁰; Wheatley und Farber¹⁵¹; Biro und Koksiz⁷, Santojanni und Rothmann¹¹⁴; Dixon, Gresham und Whittle⁴³) signifikant erhöhte DNS-Konzentrationen in den psoriatischen Schuppen angegeben (s. Tabelle II).

Autoren	DNS-Gehalt	RNS-Gehalt	Untersuchtes Substrat
Hodgson ⁷⁰		15-36 mg/100 g	norm. Schuppen
Hodgson ⁷⁰		120-500 mg/100 g	psor. Schuppen
Hodgson ⁷⁰	2-7 mg/100 g		norm. Schuppen
Hodgson ⁷⁰	50-217 mg/100 g		psor. Schuppen
Reinberg, Sidi u. Stollkowski ¹⁰⁹		24 Mol/g	norm. Schuppen
Reinberg, Sidi u. Stollkowski ¹⁰⁹		52 Mol/g	psor. Schuppen
Santoian ¹¹⁴ u. Rothmann	0		norm. Schuppen
Santoian ¹¹⁴ u. Rothmann	20 ng DNS-P/mg		psor. Schuppen
Biro und Koksis ⁷	30,3-44,3 γ/10 cg		psor. Schuppen

Tabelle II. DNS und RNS-Gehalt normaler und psoriatischer Schuppen

Wie im Falle der RNS-Konzentrationserhöhung stellt sich auch für das Vorkommen der DNS in psoriatischen Schuppen die Frage, ob bereits in tieferen Epidermisschichten eine Veränderung im DNS-Vorkommen festzustellen ist.

Während man noch im parakeratotischen Stratum corneum einen erhöhten DNS-Gehalt findet (Steigleder und Fischer¹³⁶; Nikulin¹⁰⁰; Dixon, Gresham und Whittle⁴³; Braun-Falco¹⁵), der vermutlich von einer Hemmung der DNase über dem Stratum granulosum herrührt (Nikulin¹⁰⁰), ergaben Untersuchungen (Hodgson⁷⁰) an psoriatischer Epidermis, von der alle sichtbaren Schuppen entfernt worden waren, keine erhöhten DNS-Werte mehr, woraus man schließt, daß die in den psoriatischen Schuppen angetroffene DNS von den in der parakeratotischen Hornschicht erhaltengebliebenen Kernen herrührt (Hodgson⁷⁰; Dixon, Gresham und Whittle⁴³).

Dem entspräche auch die Beobachtung (Nikulin¹⁰⁰), daß bei der parakeratotischen Verhornungsstörung die DNS-Synthese vom Stratum basale, wo sie normalerweise stattfindet, in die oberen Epidermisschichten des Stratum spinosum verlagert ist. Diese Verlagerung führt zu einem Zeitdefizit in der Differenzierung der Keratoblasten: die Anfangsetappen der Keratinisierung werden nach oben verschoben, und somit verbleibt in den psoriatischen Schuppen aktive und funktionierende DNS.

Für die Beurteilung der unterschiedlichen Angaben über den DNS-Gehalt der psoriatischen Epidermis, der ja von manchen Autoren (Reinberg, Sidi und Stolkowski¹⁰⁹) normal, von anderen im Stratum spinosum vermindert (Yamabe¹⁵⁶) gefunden wurde, sind folgende Überlegungen zu berücksichtigen (Rust¹¹²): Der DNS-Gehalt in der psoriatischen Epidermis ist eine Resultante aus 1) der DNS-Konzentration in den Kernen und 2) der Anzahl der Kerne / Volumeneinheit des Gewebes. Der Gehalt der Kerne an DNS ist in psoriatischer Epidermis höher als normal (Rust¹¹²). Eine Auszählung der Kerne / Volumeneinheit ergab jedoch, daß in der psoriatischen Epidermis hundert Kernen des Stratum basale lediglich 43 - 58 Kerne / Volumeneinheit des Stratum spinosum entsprechen. Das bedeutet Verminderung der Kernzahl / Volumen- und Gewichtseinheit.

Bei besonders ausgeprägter acanthotischer Verdickung des Stratum spinosum durch psoriatische Effloreszenzen kann daher biochemisch zuweilen ein wesentlich niedrigerer Prozentwert an DNS erfaßt werden, als es bei den erhöhten Konzentrationen in den Kernen zu erwarten wäre.

Von anderer Seite (Braun-Falco¹⁵) werden die augenfälligen Veränderungen im DNS-Verhalten hauptsächlich als Folge der Schwankungen in der Kerngröße (Oedem, Schrumpfung) interpretiert.

Es wirft sich noch die Frage auf, ob die DNS der psoriatischen Epidermis auf Grund struktureller oder sonstiger Veränderungen enzymatisch weniger angreifbar ist, und daher ihr Erhaltenbleiben in den Kernen herrührt.

Während man zunächst keine Änderungen im Stoffwechselverhalten der zellulären DNS bemerkte (Braun-Falco¹⁵), konnte in jüngerer Zeit gezeigt werden (Steigleder, Rust und Koch¹¹⁴), daß die Kerne in der Übergangszone zwischen verhornter und unverhornter Epidermis besonders resistent gegen Extraktion waren. Außerdem waren die Kerne des Stratum spinosum durch DNase leichter andaubar als bestimmte, möglicherweise in Mitose befindliche Kerne des Stratum basale und als die Kerne des Stratum corneum, woraus zumindest auf eine unterschiedliche Resistenz der Kerne gegenüber DNase in den einzelnen Epidermisschichten, wenn nicht gar auf eine veränderte DNS zu schließen ist.

7) DNase

Über die Verteilung der DNase konnten von verschiedenen Untersuchern folgende Feststellungen getroffen werden: der normalerweise unmittelbar über dem Stratum granulosum in den tiefsten Schichten des Stratum corneum anzutreffende DNase-positive Streifen (Steigleder¹³³) erfährt bei psoriatischer Parakeratose eine deutliche Reduktion (Steigleder und Fischer¹³⁶; Steigleder und Raab¹³⁸; Steigleder¹³⁵).

Diese erniedrigte DNase-Aktivität der psoriatischen Haut korrespondiert mit dem Erhaltenbleiben der Kerne in der psoriatischen Hornschicht (Steigleder, Rust und Koch¹³⁹) und der erhöhten Zahl proliferierender Zellen (Steigleder und Raab¹³⁸).

An den Stellen der parakeratotischen Verhornung selbst konnte keine DNase-Aktivität demonstriert werden (Steigleder und Fischer¹³⁶). Am Rande dieser inaktiven parakeratotischen Bezirke dagegen fand man im Stratum granulosum eine DNase-Hyperaktivität (Steigleder und Raab¹³⁸; Steigleder¹³⁵; Steigleder und Fischer¹³⁶), was in Verbindung mit der dort gleichzeitig anzutreffenden Hyperkeratose beweist, daß bereits diese Zone Veränderungen des epidermalen Kernabbaues aufweist (Steigleder und Fischer¹³⁶) im Sinne einer Nekrolyse der Kerne in den oberen Epidermisschichten (Steigleder¹³⁵).

In diesem Zusammenhang interessieren elektronenmikroskopische Untersuchungen über die ultrastrukturelle Beschaffenheit der spongiformen Pustel bei Psoriasis pustulosa. (Rupec¹¹¹)

Diese Untersuchungen ergaben, daß sich bereits die suprabasalen Schichten der Pustelrandzone durch pathologische Veränderungen der Zellstruktur auszeichnen. Der perinukleäre Raum weist eine Schwellung und Abrundung der Mitochondrien auf, sowie Auflösung der Tonofilamente, während am Kern selbst ein kondensiertes oder herausgelöstes Caryoplasma auffällt. Insgesamt werden diese Erscheinungen im Sinne einer Cytolyse gedeutet, und man vermutet vergleichbare ultrastrukturelle Veränderungen auch bei der Psoriasis vulgaris.

8) RNase

Ultrazentrifugenanalysen und Substratspezifitätsbestimmungen (Liss und Lever⁸⁸; Lever und Liss⁸⁷) ergaben, daß das Molgewicht der aus psoriatischen Schuppen extrahierten RNase ebenso niedrig ist wie das Molgewicht der aus Rinderpancreas isolierten RNase (S-Koeffizient: $S_{40} = 1,6 \cdot 10^{13}$).

Die Substratspezifität ist ebenfalls gleich der der Rinderpancreas-RNase: beide Fermente hydrolysieren spezifisch die Phosphodiesterbindungen der Pyrimidine im RNS-Molekül, was durch Inkubation mit Hefe-RNS gezeigt werden konnte.

Sowohl in psoriatischen Schuppen (Liss und Lever⁸⁸), als auch in der parakeratotischen Hornschicht (Steigleder und Raab¹³⁸; Steigleder und Fischer¹³⁶) fand sich eine gegenüber Normalbefunden (normale menschliche Epidermisrate für RNase = 7,0 units/mg Protein (Santoian¹¹⁵ und Rothmann¹¹⁵)) gesteigerte RNase-Aktivität.

Auch Zellen der Epidermis unter dem psoriatischen Stratum corneum und Zellen des entzündeten Infiltrates in Corium und Epidermis zeigten distinkte RNase-Aktivität (Steigleder und Raab¹³⁸).

Zunächst verwundern diese Befunde im Zusammenhang mit den ja gleichfalls im Stratum corneum und den psoriatischen Schuppen erhöht gefundenen RNS-Werten.

Vielleicht beruht die Aktivitätserhöhung der RNase jedoch gerade in der Zunahme der RNS, da die Stärke mancher Enzyme mit der vorhandenen Substratmenge zunimmt (Steigleder und Fischer¹³⁶). Unter diesem Aspekt erscheint es auch unwahrscheinlich, daß der hohe RNS-Gehalt der psoriatischen Schuppen durch einen RNase-Fermentmangel bedingt ist, vielmehr ist eine vermehrte Synthese für RNS anzunehmen (Lever und Liss⁸⁷).

Vielleicht ist die RNase-Erhöhung aber auch durch die gesteigerte Zellproliferation begründet, denn es konnte eine Korrelation zwischen RNase-Gehalt und Zellproliferation gezeigt werden (Santoian¹¹⁵ und Rothmann¹¹⁵).

9) Saure Phosphatasen

Eingehende Untersuchungen über das Vorkommen saurer Phosphatasen bei Psoriasis (Wohlrab^{152, 154}) ergaben, daß im unverhornten Teil der Epidermis der klinisch gesunden Herdumgebung die Aktivität der sauren Phosphatase gegenüber gesunder

Haut erhöht ist und eine Zunahme vom Stratum basale zur Hornschicht aufweist. Auch andere Autoren (Spier und Martin¹³¹) bestätigen diese Befunde.

Die saure Phosphatase-Aktivität nimmt herdwärts zu und übertrifft im Herd selbst die Aktivität in gesunder Haut, wie auch die in der Herdumgebung. (Wohlrab¹⁵⁴)

Der verhornte Teil der Epidermis zeigt herdfern eine starke Aktivitätserhöhung, die ebenfalls im psoriatischen Herd selbst noch gegenüber der pseudoatrophischen Zone und der Herdferne gesteigert ist. (Wohlrab¹⁵⁴)

Auch von anderer Seite (Knoth, Ehlers und Ruhbach⁸¹) wurde im Stratum basale und im Stratum corneum, besonders bei ausgeprägter Parakeratose eine deutliche saure Phosphatase-Aktivität demonstriert. Diese war im Stratum spinosum gar nicht oder nur schwach ausgeprägt vorhanden.

Da die Veränderungen im saure Phosphatase-Vorkommen bei Psoriasis hauptsächlich in der Epidermis und weniger in der Cutis lokalisiert sind, deutet man (Wohlrab¹⁵⁴) die vorliegenden Untersuchungsergebnisse dahingehend, daß die psoriasis-spezifische Störung primär in der Epidermis liegt.

Andererseits könnten die erhöhten saure-Phosphatasewerte auch lediglich die überstürzte Keratinisationsrate bei supponierter gleichbleibender Kernabbaurate widerspiegeln und wären dann nicht psoriasis-spezifisch (Braun-Falco^{14, 15}).

III. Histologisch-qualitative Befunde der psoriatischen Epidermis

1) Veränderungen der einzelnen Hautschichten

Bei der Darstellung der biochemisch quantitativ ermittelten Untersuchungsergebnisse wurden bereits verschiedentlich histologisch-qualitative Kriterien der psoriatischen Haut berücksichtigt.

Die besondere Histologie und Morphologie der psoriatischen Epidermis ist sozusagen die optisch wahrnehmbare Folgeerscheinung der veränderten biochemischen Verhältnisse bei Psoriasis.

Deswegen gewinnen die biochemischen Untersuchungen erst im Zusammenhang mit dem histologischen Aspekt der psoriatischen Epidermis betrachtet Bedeutung. Im folgenden sollen die von verschiedenen Autoren histologisch, bzw. histochemisch, sowie licht- und elektronenmikroskopisch ermittelten Befunde, wie sie sich in Abhängigkeit von den geschilderten biochemischen Veränderungen manifestieren, referiert werden.

Was die einzelnen Hautschichten anbelangt, so zeichnet sich die Psoriasis unter anderem wesentlich durch das histologische Bild der Hyperplasie und Acanthose aus (Scott und Ekel¹²⁵; Braun-Falco¹¹⁵).

Die psoriatische Acanthose ist gekennzeichnet durch Epidermisverdickung und gleichzeitige Epithelleistenwucherung (Dixon, Gresham, Whittle⁴³; Steigleder und Gans¹³⁷; Rassner¹⁰⁷). Der Dermis-Epidermisabstand ist bei Psoriasis von normalerweise 2,35 mm auf 7,9 mm durchschnittlich vergrößert (Scott und Ekel¹²⁵).

Da der Dermis-Epidermisabstand als Maß für die germinative Zellpopulation angesehen werden kann, wird die epidermale Hyperplasie also primär durch eine Expansion der epidermalen Zellpopulation hervorgerufen und weniger durch die erhöhte mitotische Aktivität bestimmter Zellen (Scott und Ekel¹²⁵).

Die in der psoriatischen Epidermis von 1,86/2 mm Epidermis auf 50,4 erhöhte Mitosezahl ist infolge des um das 4,5fache gegenüber Normalbefunden vergrößerten Epidermisvolumens/Flächeneinheit und der ebenso erhöhten Epidermiszellzahl verständlich (Scott und Ekel¹²⁵).

Außerdem finden sich bei Psoriasis Mitosen nicht nur im Stratum basale, sondern in allen drei unteren Epidermisschichten (Scott und Ekel¹²⁵; Steigleder¹³⁵), d.h. der gesamten acanthotischen Epithelleiste.

Über das Zustandekommen der Parakeratose mit dem Persistieren der Kerne in der Hornschicht bestehen verschiedene Meinungen. Zunächst sah man einen Zusammenhang (Braun-Falco und Rupec¹⁸) zwischen dem Auftreten RNS-haltiger Keratohyalin-granula und dem Schwund an Kernmaterial, dergestalt, daß die Hornschicht um so fester ist, je mehr Keratohyalinkörner vorhanden sind (Steigleder¹³⁴; Steigleder und Gans¹³⁷).

Da lichtmikroskopisch und histochemisch ein Stratum granulosum mit den dort normalerweise anzutreffenden Keratohyalin-granula bei psoriatischer Parakeratose vermißt wird (Marchionini und Spier⁹²; Braun-Falco¹⁴; Braun-Falco¹²; Steigleder^{132, 134, 135}; Steigleder und Gans¹³⁷; Helwig⁶⁷), fehlt diese für die Differenzierung und Keratinisierung äußerst wichtige Zellzone, und die Entstehung der parakeratotischen Hornschicht beruht möglicherweise auf pathologischen Differenzierungs- und Keratinisierungsprozessen (Braun-Falco¹²).

Diese äußern sich in einer überschnellen Keratinisierungsrate, welche eine endgültige Verhornung, die mit völligem Kernabbau verbunden ist, nicht mehr ermöglicht, da die noch kernhaltigen Hornlamellen wegen der gleichbleibenden Kernabbaurate bereits von der Oberfläche abgestoßen werden (Braun-Falco^{14, 12}).

Die histochemischen Verhältnisse der parakeratotischen Hornschicht entsprechen den normalerweise in der Übergangszone zwischen verhornter und unverhornter Epidermis vorliegenden Verhältnissen. Diese Übergangszone wird von Braun-Falco¹² als Intermediärzone bezeichnet.

Etwas anders stellen sich die Beziehungen der Keratohyalin granula zum Stratum granulosum und zum parakeratotischen Stratum corneum bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung dar (Brody^{21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33}).

Das Fehlen von Keratohyalin granula im lichtmikroskopischen Bild hat verschiedene Untersucher zu dem Schluß geführt, daß die psoriatische Epidermis kein Stratum granulosum besitzt, und daß die Keratinisation direkt vom Rete Malpighi zum Stratum corneum führe.

Wie das elektronenmikroskopische Bild jedoch zeigt, fehlt die dritte Schicht der unverhornten Epidermis durchaus nicht.

Diese Schicht konnte in der psoriatischen Epidermis genau beobachtet werden und stellt unabhängig vom Auftreten von Keratohyalin ein Intermediärstadium in der Entwicklung der Epidermiszelle dar. Brody³⁰ verleiht der Schicht die Bezeichnung Stratum intermedium.

Mit Hilfe der Elektronenmikroskopie lassen sich drei Keratinisationstypen in der psoriatischen Epidermis unterscheiden: Parakeratose ohne Keratohyalin, Parakeratose mit Keratohyalin und Hyperkeratose, bei der Keratohyalin stets anzu treffen ist. Das gleichzeitige Auftreten parakeratotischer und hyperkeratotischer Hornlagen wurde übrigens auch bereits von anderen Untersuchern (Steigleder¹³⁵; Helwig⁶⁷) beobachtet.

Dagegen konnte das Auftreten normaler Hornzellen, das als Hinweis auf sich einander abwechselnde Aktivitäts- und Inaktivitätsphasen im psoriatischen Prozeß gedeutet wurde (Helwig⁶⁷), elektronenmikroskopisch nicht bestätigt werden.

Die ultrastrukturelle Analyse des Keratohyalins hat offenbart, daß diese Substanz kein Abbauprodukt des Keratinisationsprozesses darstellt. Es erscheint als stark gefärbte fibrilläre Verbindung und stellt ein intermediäres Entwicklungsstadium der Fibrillen in jenen Epidermistypen dar, in denen die Fibrillen der Hornschicht ein Keratinmuster zeigen.

Die Demonstration von Keratohyalin im Stratum intermedium stellt so einen morphologischen Index für den Grad der Differenzierung der Fibrillen in der nichtverhornten Epidermis dar. (Brody²⁴).

2) Zelluläre Veränderungen

Die zellulären Merkmale bei psoriatischer Parakeratose bestehen wesentlich in der Persistenz der Kerne in der Hornschicht und dem Verbleiben lamellärer Feulgen-positiver Kernreste in den Schuppen, was für eine DNS-Anwesenheit spricht (Braun-Falco^{15, 14, 12, 16}; Dixon, Gresham und Whittle⁴³; Marchionini und Spier⁹²; Spier und v. Caneghem¹³⁰; Flesch und Esoda⁵⁵; Steigleder und Gans¹³⁷; Brody²⁴, Helwig⁶⁷).

Diese persistierenden Kerne erscheinen gelegentlich bandartig und eingeklemmt, abgeflacht bis lamellär, zeigen scharf begrenzte Kernmembranen und sichtbare Chromatingranula (Braun-Falco¹⁵; Dixon, Gresham und Whittle⁴³).

Es bestehen zwei Möglichkeiten für die Kernpersistenz. Die erste, die ein Fehlen des Stratum granulosum beinhaltet, erscheint nach den elektronenmikroskopischen Untersuchungen (Brody²⁴) zumindest als zweifelhaft.

Die zweite Möglichkeit bestünde in einem verminderten Kernabbau bei normaler Verhornungsrate infolge Fehlens oder verringerter Aktivität entsprechender Enzymsysteme wie Phosphatasen und Nukleotidasen (Braun-Falco^{14, 15}; Steigleder und Gans¹³⁷).

Diese Möglichkeit wird von Marchionini und Spier⁹² auf Grund histochemischer Fermentstudien und der Methylgrünfärbbarkeit parakeratotischer Kerne, die nur polymerisierten Nukleoproteiden zukommt, angenommen. Die Autoren vermuten, daß der erste Schritt im Kernabbau, die Depolymerisierung der DNS, bei der Parakeratose gehemmt ist.

Auch die Anhäufung saurer Phosphatasen, die ja am physiologischen Kernabbau teilhaben, in den gesamten psoriatischen Epidermiszellen könnte in diesem Sinne gedeutet werden (Braun-Falco¹⁵).

Andererseits könnte der Kern selbst derart verändert sein, daß er enzymatisch weniger angreifbar ist (Steigleder und Gans¹³⁷).

Jedenfalls besteht eine Dissoziation zwischen dem normalerweise aufeinander abgestimmten Kernabbau und dem Verhornungsvorgang (Spier und v. Caneghem¹³⁰).

Nimmt man eine beschleunigte Keratinisation (Flesch und Esoda⁵⁵; Braun-Falco^{14, 15}) und eine gesteigerte Epidermopoese (Kalkhoff⁷⁸; Lorincz⁹²) an, so kann eine Kernpersistenz auch bei unveränderter Kernabbaurate zustandekommen, weil den entsprechenden Enzymen die Kerne infolge der überstürzten Verhornung rascher angeboten werden, als sie abgebaut werden können (Steigleder und Gans¹³⁷).

Betrachtet man die Zellen der psoriatischen Epidermis insgesamt, so fällt auf, daß sie nur teilweise verhornt sind (Steigleder und Gans¹³⁷), und die Hornzellen die Form der Zellen im Rete Malpighi beibehalten. Sie erscheinen eher dehydriert als tatsächlich keratinisiert zu sein (Steigleder und Raab¹³⁸).

Die acanthotische Epithelleiste zeichnet sich durch starke Basophilie im Cytoplasma aus, was für das Vorhandensein von RNS spricht (Braun-Falco¹⁵; Steigleder¹³⁵). Es hat den Anschein, als ob mit zunehmender Epidermopoese diese für ein RNS-Vorkommen sprechende Basophilie zunimmt, was besonders für die Zellen in der mitotisch aktiven Zone gilt, während der intracytoplasmatische RNS-Gehalt der hornschnitnahen Bezirke eher abnimmt (Braun-Falco¹⁶).

Sind unter den parakeratotischen Hornlagen in den obersten Epithelschichten noch besonders große Nukleolen zu sehen (Steigleder¹³⁴), so fehlen die Nukleoli im parakeratotischen Stratum corneum, und es ist keine RNS mehr nachweisbar, woraus man folgert (Braun-Falco¹⁵), daß die RNS hier enzymatisch abgebaut wird.

Auch die elektronenmikroskopischen Befunde (Brody²⁴) sprechen im Sinne eines erhöhten cytoplasmatischen RNS-Gehaltes

der nichtverhornten psoriatischen Epidermis, vor allem in den unteren Schichten: es konnte eine nichtfasrige homogene Substanz im Cytoplasma dargestellt werden, die sich in HE-Schnitten durch die Anwesenheit von eosinophilem und basophilem Material auszeichnete. Für diese Anfärbung können Ribosomen verantwortlich sein. Jedenfalls scheinen die in der unverhornten psoriatischen Epidermis gehäuft anzutreffenden, im Durchmesser annähernd $150\text{\AA}$ großen undurchsichtigen Teilchen Ribosomen oder RNS-Partikel zu sein.

Die Ribosomenzahl der parakeratotischen Hornschicht konnte elektronenmikroskopisch als recht variabel demonstriert werden. Dies ist möglicherweise durch die bei Psoriasis alternierend auftretende Para- und Hyperkeratose verständlich: während nämlich Parakeratose durch den erhöhten RNS-Gehalt des Stratum corneum imponiert, ist die RNS-Konzentration bei Hyperkeratose niedrig.

Vielleicht lassen sich auf diese Weise auch die großen Schwankungen in den biochemisch bestimmten RNS-Werten erklären.

IV. Autoradiographische Befunde über das Verhalten der Nukleinsäuren in psoriatischer Epidermis

1) Darstellung autoradiographischer Untersuchungsmethodik

Zur Klärung der Frage, ob bei Psoriasis tatsächlich eine epidermale Hyperplasie mit einem beschleunigten Zellturnover vorliegt, haben sich Tracerstudien als sehr brauchbar erwiesen. Das Prinzip der Tracerstudien, die eine histochemische Arbeitsmethode darstellen, beruht auf der Inkubation excidiertter Hautstücke mit der betreffenden Markersubstanz.

Es werden dabei radioaktive Isotopen wie H-3-Thymidin zur Markierung der kerngebundenen DNS und P^{32} , C^{14} -Adenin, H-3-Cytidin und $NaHC^{14}O_3$ zur Markierung der cytoplasmatischen und nukleolenständigen RNS verwendet (Bernstein⁶; Schwarz¹²⁴; Braun-Falco, Christophers und Kurban¹⁷; Weinstein und van Scott¹⁴⁹; Hell und Hodgson⁶⁶; Fegeler und Rahmann-Esser⁴⁷; Born und Kalkhoff¹¹; Born⁹). Außerdem können noch H-3-Histidin (Fegeler und Rahmann-Esser^{47,48}) und C^{14} -Glycin (Rothberg, Crounse und Lee¹¹⁰) zur Proteinmarkierung verwendet werden.

Diese radioaktiven Isotope verhalten sich im Stoffwechsel wie normale Atome (Fegeler und Rahmann-Esser⁴⁷), wenngleich sie, wie jedenfalls für Tritium-Thymidin gezeigt werden konnte, Nebenwirkungen ausüben können.

Solche Nebenwirkungen beruhen, wie durch i.p. Injektion von Tritium-Thymidin an der Meerschweinchenepidermis erwiesen werden konnte (Born⁸), in einer Behinderung der Zellproliferation, wobei sowohl Zellzahl wie Epidermisdicke absinken. Die Umwandlung des zerfallenden Tritiums in das stabile Heliumisotop führt zu Veränderungen der chromosomalen Substanz im Sinne von Mutationen. Auf Grund dieser Beobachtungen sind die Tracerstudien zumindest kritisch zu beurteilen.

Es kommen bei klinischen Versuchen wegen der Tritiumgefährdung nur in vitro-Versuche in Betracht (Born⁹). Die von den Hautschnitten infolge der radioaktiven Markierung ausgesandten Strahlen schwärzen die Silberkörner einer Photoemulsion. Mikrophotos solcher ungefärbter Autoradiographien ermöglichen Stoffwechselaktivitätsvergleiche, d.h. qualitative Auswertung, während die Silberkornzählung nach leichter Anfärbung quantitative Ergebnisse liefert (Fegeler und Rahmann-Esser⁴⁷).

Das H-3-Thymidin als selektiver Vorläufer der DNS kann nur während der DNS-Synthesephase eingebaut werden. Im allgemeinen sind die in DNS-Synthesephase befindlichen Zellen zahlreicher zu finden als Mitosen, da die DNS-Synthesephase um ein Vielfaches länger dauert als die Mitose, und deshalb innerhalb eines gleichen Zeitraumes mehr Zellen in DNS-Synthese stehen müssen als in Mitose (Born⁹; Hell und Hodgson⁶⁶). Da der Tracer nach einer einmaligen Injektion nur relativ kurze Zeit zur Verfügung steht, können Zellen, die erst danach in die DNS-Synthesephase eintreten, nicht mehr markiert werden (Schwarz¹²⁴). Außerdem kann das Tritium-Thymidin natürlich nur solange als Markersubstanz dienen, wie noch DNS-haltige Kerne vorhanden sind, d.h. daß im Falle der bis ins Stratum corneum persistierenden Kerne bei Parakeratose mit H-3-Thymidin sich der Turnover der gesamten Epidermis ermitteln läßt, während für die bei vergleichenden Studien zwischen normaler und psoriatischer Epidermis zu bestimmende Turnovertime der gesunden Epidermis noch andere Markersubstanzen hinzugezogen werden müssen, wie z.B. C¹⁴-Glycin (Rothberg, Crounse und Lee¹¹⁰), da hier nur bis zum Stratum Malpighi DNS-haltige Kerne vorhanden sind (Weinstein und van Scott¹⁴⁹).

Neben Aussagen über die Turnovertime lassen sich mit autoradiographischen Untersuchungen auch die Zahl der in DNS-Synthesephase befindlichen Zellen angeben, sowie ihre Lokalisation in der Epidermis.

2) Zellturnover

Der mit H-3-Thymidin ermittelte Zellturnover der gesunden Epidermis, d. h. die Wanderung der Zellen vom Stratum basale bis zum Stratum Malpighi betrug 13 Tage (Weinstein und van Scott¹⁴⁹), woraus sich im Zusammenhang mit dem Turnover, den Rothberg, Crounse und Lee¹¹⁰ mit Glycin C¹⁴ für die Zellenfortbewegung bis zur Epidermisoberfläche bestimmten, eine normale epidermale Regenerationszeit von 27-28 Tagen ergibt (Schwarz¹²⁴; Weinstein und van Scott¹⁴⁹; Croft, Lim und Taylor⁴⁰). Bei Psoriasis dagegen war die Wanderung der Zellen zur Hautoberfläche signifikant beschleunigt (Fischer und Wells⁵¹), die äußeren Grenzen des Stratum Malpighi waren bereits nach 48 Stunden erreicht und bei einigen Fällen sah man markierte Kerne in den äußersten Schichten des parakeratotischen Stratum corneum bereits nach 96 Stunden, so daß hier ein Gesamtturnover von vier Tagen besteht (Weinstein und van Scott¹⁴⁹; Schwarz¹²⁴; Croft, Lim und Taylor⁴⁰). Andere Untersucher (Kaku, Igarashi, Masu und Fujita⁷⁷) geben den Normalturnover mit 21 Tagen und den psoriatischen Turnover mit 5 Tagen an.

3) Lokalisation und Anzahl DNS-synthetisierender Zellen

In Serienbiopsien und Verlaufskontrollen über 12 Stunden konnte eine signifikante Erhöhung im durchschnittlichen Anteil DNS-synthetisierender Zellen in der psoriatischen Epidermis ermittelt werden.

Der mittlere Prozentsatz an in DNS-Synthese befindlichen Zellen wird bei Psoriasis von den normalerweise anzutreffenden Werten von $0,9 \pm 0,6\%$ auf $4,1 \pm 0,8\%$ erhöht angegeben, wobei auch die unbefallene Haut noch eine Erhöhung von $2,76 \pm 0,4\%$ zeigte (Hell und Hodgson⁶⁶). Diese in latent psoriatischer Haut erhöhte DNS-Synthese konnte auch durch Aufstellung des Produktes aus mittlerer Silberkornzahl x Markierungsindex,

welches ein Maß für die DNS-Syntheseleistung darstellt, bestätigt werden (Born und Kalkhoff¹¹).

Schließlich sind noch die durch cytophotometrische Messungen (Wohlrab¹⁵³) des DNS-Gehaltes in latent psoriatischen Epidermiszellen erhaltenen DNS-Verteilungsmuster in den einzelnen Epidermisschichten eine Bestätigung für die mittels Tritiumthymidinmarkierung ermittelten Befunde einer vermehrten DNS-Synthese in latent psoriatischer Haut.

Es ergab sich nämlich dabei, daß sich das Stratum basale klinisch erscheinungsfreier Psoriatikerhaut von Normalhaut durch einen höheren Anteil an Kernen mit interdiploidtetraploiden Werten unterscheidet.

Auch das Stratum spinosum der latent psoriatischen Haut zeichnet sich gegenüber Normalbefunden, die vorwiegend hypodiploide Meßwerte ergaben, durch einen hohen Anteil von Kernen mit interdiploid-tetraploiden, d.h. hyperdiploiden Meßwerten aus, und zwar sowohl in den unteren drei Zellagen als auch im oberflächennahen, unmittelbar unter dem Stratum granulosum gelegenen Anteil des Stratum spinosum.

In diesem Zusammenhang sind die Versuche anderer Untersucher (Braun-Falco, Christophers und Kurban¹⁷) zu beachten, die feststellten, daß die psoriatische Haut eine kontrollierte Schädigung, in diesem Falle durch Tesa-Stripping hervorgerufen, mit Hyperregeneration beantwortet. Der H-3-Markierungsindex war erhöht, ebenso wie die absolute Anzahl DNS-synthetisierender Zellen. Auch die Rückkehr zu Ausgangswerten vollzieht sich nach Tesa-Stripping relativ langsamer, selbst nach 120 Stunden lag der Markierungsindex noch um das 3 - 4fache höher.

Sowohl in normaler wie in psoriatischer Haut beginnen die regenerativen Vorgänge nach Reizsetzung mit einer Latenz von 30 Stunden. Diese Latenzzeit entspricht vermutlich der Vorbereitungszeit der DNS-Synthese, also der G₁-Phase.

Besonders auffällig in diesen Untersuchungen an durch Tesa-Stripping verletzter Haut war das Erscheinen DNS-syn-

thetisierender Zellen im ganzen unteren Stratum Malpighi (Braun-Falco, Christophers und Kurban¹⁷; Born und Kalkhoff¹¹).

Jedoch auch in nicht geschädigter psoriatischer Haut war die Lokalisation der DNS-synthetisierenden Zellen nicht nur wie normalerweise auf das Stratum basale (Bernstein⁶) beschränkt, sondern erstreckte sich bis ins oberste Stratum spinosum (Weinstein und van Scott¹⁴⁹; Hell und Hodgson⁶⁶; Braun-Falco, Christophers und Kurban¹⁷). Es ist also zu vermuten, daß Mitosen auch dort stattfinden, aber nicht erkannt oder als pyknotische Kerne angesehen werden (Hell und Hodgson⁶⁶).

Andererseits ist es nicht bewiesen, daß die DNS-synthetisierenden Zellen der psoriatischen Epidermis sich auch teilen. Möglicherweise beruht die atypische Lokalisation DNS-synthetisierender Zellen in einer Fähigkeit von nichtbasalen, auf dem Wege der Differenzierung zur Hornschicht bereits fortgeschrittenen Zellen, auf einen regenerativen Reiz statt mit weiterer Differenzierung mit Proliferation zu reagieren (Braun-Falco, Christophers und Kurban¹⁷). Solche Zellen könnten dann DNS möglicherweise nur unzureichend bereitstellen (Born und Kalkhoff¹¹).

In diesem Zusammenhang sind die Feststellungen von Schwarz¹²⁴ bemerkenswert, nach denen sich bereits in normaler Haut eine Unterscheidung der teilungsfähigen Zellen der Regenerationszone in zwei Populationen treffen läßt: einmal die in der praemitotischen Phase befindlichen Zellen, die sich anscheinend nicht an der physiologischen Regeneration beteiligen und zum anderen die in der postmitotischen Phase befindlichen Zellen, die auf experimentelle und physiologische Mitoseinduktion zunächst mit der DNS-Synthese beginnen.

Eine solche experimentelle Mitoseinduktion könnte beispielsweise durch Tesastripping angeregt werden. Es wird dann die G₁-Phase in recht kurzer Zeit verlassen und in die S-Phase eingetreten, wodurch die normale Verweildauer der Zellen im Stratum basale von 142 - 146 Stunden wesentlich abgekürzt wird. Eine derartig abgekürzte G₁-Phase und kurze Verweildauer in der Basalzellschicht konnte als wesentliches patho-

genetisches Moment für die psoriatische Epidermis aufgedeckt werden (Christophers und Schaumlöffel³⁸). Es wäre möglich, daß auch die nichtbasalen DNS-synthetisierenden Zellen der psoriatischen Epidermis auf Grund eines solchen Mechanismus noch zur Reproduktion befähigt sind.

Auch andere Autoren (Kaku, Igarashi, Masu und Fujita⁷⁷) vermuten bei Psoriasis einen Stoffwechselweg, der die einzelne epidermale Zelle befähigt, sich schneller als normal zu reproduzieren, da man einen signifikanten Prozentsatz an Zellen einige Stunden früher als gewöhnlich in die Mitose eintreten sah, was gleichfalls auf eine veränderte S- oder G₂-Phase hindeuten würde.

In diesem Zusammenhang sind auch die Ergebnisse cytochemischer Untersuchungen an kultivierten Epidermiszellen klinisch erscheinungsfreier Psoriatikerhaut aufschlußreich (Wohlrab und Friedrich¹⁵⁵). Man stellte nämlich fest, daß nach einem etwa 9 - 11 tägigen Aufenthalt der Epidermiszellen im Kulturmedium die Enzymaktivität in psoriatischen Epidermiszellen noch merklich größer war als bei Kontrollbeobachtungen von normalen Epidermiszellen, was eine längere Überlebenszeit der psoriatischen Zellen bedeutet. Dieses unterschiedliche Verhalten von Enzymen psoriatischer Epidermiszellen gegenüber normalen Epidermiszellen könnte Ausdruck einer genetisch bedingten Veränderung in der Enzymstruktur sein.

Alle diese Beobachtungen könnten immerhin als Erklärung für die bei Psoriasis erhöht gefundene Mitoserate zusätzlich zu der bereits durch die verbreitert gefundene Keimzellschicht gegebene Ursache dienen (Fischer und Wells⁵¹; Braun-Falco, Christophers und Kurban¹⁷; Weinstein und van Scott¹⁴⁹; Hell und Hodgson⁶⁶; Croft, Lim und Taylor⁴⁰).

Schließlich wäre noch die Beobachtung (Born und Kalkhoff¹¹) von hoch signifikant erniedrigten Silberkornzahlen/markierte Epidermiszelle in klinische erscheinungsfreie Psoriatikerhaut zu erwähnen, die vermuten läßt, daß neben der in der gesamten Psoriatikerepidermis erhöhten DNS-Synthese die latent psoriatische Einzelzelle eine gegenüber der Norm verringerte oder unvollständige DNS-Syntheseleistung aufweist.

In diesem Sinne wäre vielleicht auch der Befund (Born¹⁰) zu deuten, daß Tritiumthymidin bei gleichem Angebot in die intermitotische psoriatische Zelle gegenüber der normalen Epidermiszelle verringert eingebaut wird. Gestützt wird diese Annahme einer unvollständigen oder pathologischen DNS-Synthese in einem Teil nicht-basaler psoriatischer Epidermiszellen durch den mit cytophotometrischen Messungen erhobenen Befund (s. Ausführungen auf S. 41) von hyperdiploiden Kernen im oberen Anteil des Stratum spinosum, wo ja normalerweise hypodiploide Meßwerte vorliegen (Wohlrab¹⁵³).

4) Verteilungsmuster der RNS

Radioaktive Markierung der RNS ließ eine gesteigerte RNS-Synthese in der psoriatischen Epidermis erkennen. Die höchste Aktivität fand sich im Stratum basale. Peripherwärts war eine Intensitätsabnahme im Gegensatz zu der gleichmäßigen Verteilung in gesunder Stachelzellepidermis festzustellen. Der degenerierende Anteil des Stratum spinosum und das Stratum corneum zeigten keine RNS-Aktivität mehr (Born¹⁰; Rahmann-Esser und Fegeler¹⁰⁶). Diese RNS-Verteilung würde den histochemischen Befunden einer peripherwärts bei Psoriasis gesteigerten RNase-Aktivität entsprechen (Born¹⁰).

V. Zusammenfassende Darstellung der Untersuchungsergebnisse

Bevor die Bedeutung der vorliegenden Untersuchungsergebnisse über Veränderungen im Nukleinsäurestoffwechsel für die Pathogenese der Psoriasis diskutiert wird, soll zunächst demonstriert werden, inwieweit eine Kongruenz zwischen histologischen, autoradiographischen und biochemischen Befunden besteht.

Vergegenwärtigt man sich nochmals die besondere Histologie der psoriatischen Epidermis, so imponiert einmal die acanthotische Epithelleiste, die einen vergrößerten Dermis-Epidermisabstand mit sich bringt, zum anderen das vermehrte Auftreten von Mitosen nicht nur im Stratum basale, sondern in allen drei Epidermisschichten, so wie die starke Basophilie der acanthotischen Epithelleiste, die für eine DNS-Anwesenheit spricht.

Auf zellulärer Ebene stellt die Persistenz DNS-haltiger Kerne in der parakeratotischen Hornschicht das hervorstechende Merkmal der psoriatischen Epidermis dar.

Insbesondere für diesen letzteren histologischen Befund läßt sich das biochemische Äquivalent im Auftreten von erhöhten DNS-Konzentrationen im Stratum corneum und den psoriatischen Schuppen sehen. Die gleichzeitige Verminderung der DNase-Aktivität in den tiefsten Schichten des Stratum corneum, bzw. das vollständige Fehlen von DNase an den Stellen parakeratotischer Verhornung selbst könnte als Erklärung für die Anwesenheit von funktionsfähiger DNS in den Kernen der parakeratotischen Hornschicht dienen.

Hinzu kommt, daß man die DNS-Synthese nicht nur im Stratum basale, sondern auch im Stratum spinosum beobachten konnte, was zu einer Verschiebung der Anfangsetappen der Keratinisierung in die oberen Epidermisschichten führt. Eine endgültige Verhornung, die mit völligem Kernabbau verbunden ist, kommt infolge dieser Verlagerung der Keratinisierungsprozesse nicht mehr zustande, da die noch kernhaltigen Hornlamellen auf

Grund der gleichbleibenden Kernabbaurate bereits von der Oberfläche abgestoßen sind.

Schließlich wäre die mit biochemischen Methoden festgestellte unterschiedliche Resistenz der Kerne der psoriatischen Epidermis gegenüber DNase noch als Ursache für das Erhaltenbleiben der Kerne zu diskutieren; dieser Befund würde dann auf eine veränderte DNS der psoriatischen Kerne hinweisen.

Im Zusammenhang mit dem histologisch beobachteten Auftreten von Mitosen in allen drei Epidermisschichten konnte auch mit autoradiographischen Methoden eine Lokalisation DNS-synthetisierender Zellen nicht nur im Stratum basale, sondern auch bis distalwärts ins Stratum spinosum ermittelt werden. Allerdings läßt sich autoradiographisch nicht eindeutig feststellen, ob diese über die ganze acanthotische Epithelleiste verteilten DNS-synthetisierenden Zellen sich auch teilen. Vielleicht beruht die atypische Lokalisation DNS-synthetisierender Zellen in einer Fähigkeit, von nichtbasalen, auf dem Wege der Differenzierung zur Hornschicht bereits fortgeschrittenen Zellen, auf einen regenerativen Reiz statt mit weiterer Differenzierung mit Proliferation zu reagieren.

Eine eindeutige quantitative Erklärung für die erhöhte Mitoserate ergibt sich von histologischer Sicht aus durch die verbreitert gefundene Keimzellschicht (vergrößerter Dermis-Epidermis-Abstand) und die epidermale Hyperplasie. Von autoradiographischer Sicht aus scheint die erhöhte Mitoserate mehr auf qualitativen Veränderungen im Regenerationsmechanismus der Zelle zu beruhen. Man konstatierte einerseits eine abgekürzte G_1 -Phase und kurze Verweildauer der Zellen im Stratum basale, andererseits veränderte S- und G_2 -Phasen, woraus man schließt, daß die epidermale psoriatische Zelle befähigt ist, sich schneller als normal zu reproduzieren.

Was die Basophilie der acanthotischen Epithelleiste anbelangt, die Ausdruck eines erhöhten RNS-Vorkommens ist, so konnte auch autoradiographisch eine gesteigerte RNS-Synthese der psoriatischen Epidermis nachgewiesen werden, die ihr Maximum im Stratum basale hat, peripherwärts dagegen abnimmt.

Auch hinsichtlich dieses Verteilungsmusters der RNS herrscht Übereinstimmung mit den histochemischen Untersuchungsergebnissen. Mit zunehmender Epidermopoese nimmt nämlich die Basophilie besonders in den Zellen der mitotisch aktiven Zone zu, während der intracytoplasmatische RNS-Gehalt der hornschichtnahen Bezirke sich eher verringert.

Biochemisch ließen sich ebenfalls erhöhte RNS-Konzentrationen in der psoriatischen Epidermis und den psoriatischen Schuppen nachweisen.

Interessanterweise ist die RNase-Aktivität in der parakeratotischen Hornschicht und den parakeratotischen Schuppen vermehrt, so daß der erhöhte RNS-Gehalt eher exzessiver Bildung als mangelndem Abbau zuzuschreiben ist. Diese vermehrte Bildung von RNS hat ihre Ursache in der erhöhten Zellaktivität und der Stoffwechselsteigerung der Kerneiweiße bei Psoriasis. Da eine solche Steigerung der Zelleistung aber kein spezifisches Merkmal der Psoriasis ist, sondern auch bei anderen Dermatosen vorkommt, kann man das erhöhte RNS-Vorkommen auch nicht unbedingt als psoriasisspezifisch ansehen.

Für die Aktivitätszunahme der RNase ergeben sich zwei Deutungsmöglichkeiten: einmal der Zusammenhang zwischen vermehrter RNase-Aktivität und gesteigerter Zellproliferation, wie sie ja bei Psoriasis vorliegt, zum anderen die durch die Erhöhung des Substrates, der RNS, veranlaßte Mehrsynthese von RNase. Es läge dann ein Fall von Enzyminduktion vor.

Hinsichtlich der biochemischen Struktur der RNase und der RNS ergeben sich nach den vorläufigen Untersuchungsergebnissen keine eindeutigen Anhaltspunkte für Veränderungen im Molekulaufbau.

Schließlich sei noch auf die Anhäufung von Nukleinsäure-Spaltprodukten, Phosphaten, Pentosen, Pyrimidinen und Purinen in wasserlöslichen Extrakten psoriatischer Schuppen verwiesen, die Hinweis auf einen anormalen Nukleinsäure-Stoffwechsel bei Psoriasis sein könnte.

Allerdings stellt sich auf Grund quantitativer Berechnungen und qualitativer Analysen dieser Substanzen heraus, daß ihr erhöhtes Vorkommen nicht ausschließlich mit einem vermehrten Abbau epidermaler nukleärer und cytoplasmatischer Nukleoproteide in Verbindung gebracht werden kann. Vielmehr kommen noch andere Quellen in Betracht, wie für die Pentose der Pentosephosphatzyklus oder die UDPG, für das Phosphat zerfallende Leukozyten der Munroabszesse oder Phospholipide. Insbesondere auch der erhöhte Uracilgehalt der psoriatischen Schuppen kann nur sehr bedingt mit dem RNS-Stoffwechsel in Beziehung gebracht werden, da Cytosin als RNS-Abbauprodukt nicht gefunden wurde.

VI. Harnsäurebefunde bei Psoriasis vulgaris

In Anbetracht der Tatsache, daß die Harnsäure beim Menschen das gemeinsame Stoffwechselendprodukt der verschiedenen Purine und damit auch ein Endglied innerhalb des Nukleinsäureabbaus darstellt, ist es von Bedeutung, das Verhalten der Serum- und Urinharnsäure beim Psoriatiker zu studieren.

Man unterscheidet zunächst grundsätzlich zwei Formen der Hyperuricämie, die primäre Hyperuricämie, wie sie bei der primären Gicht vorliegt und zum anderen sekundäre Hyperuricämien, wie sie im Gefolge von vermehrtem Anfall von Purinen und erhöhtem Kernzerfall (z.B. bei Polycythämie, Myelose, Röntgentherapie) auftreten können.

Die Pathogenese der Hyperuricämie bei der primären Gicht ist noch umstritten (Herms⁶⁸). Man vermutet eine genetisch bedingte Anomalie im Purinstoffwechsel, die in einer Harnsäureüberproduktion resultiert. Diese Überproduktion kann auf einer Regulationsstörung der Synthese des Phosphoribosylamins als spezifischem Vorläufer des Purins beruhen. Das 5-Phosphoribosylamin entsteht aus dem Phosphoribosylpyrophosphat und Glutamin und nach einer Annahme von Gutman und Yü⁶² ist ein vermehrter Anfall von Glutamin und Phosphoribosylpyrophosphat von pathogenetischer Bedeutung für die Entstehung der primären Hyperuricämie.

Die Ursache des gesteigerten Glutaminangebotes soll in einer verminderten Aktivität der Glutaminase der Niere beruhen (Gutman und Yü⁶²; Gutman, Yü, Adler und Javitt⁶³), die das Glutamin hydrolytisch zu Glutamin und NH_4^+ spaltet. Durch den Nachweis normaler Glutaminaseaktivitäten im Nierenbiopsiegewebe von Gichtpatienten (Pollack und Mattenheimer¹⁰⁵) wird diese Hypothese allerdings stark in Frage gestellt.

Größere Wahrscheinlichkeit läßt sich dagegen der Theorie beimessen, daß es auf Grund eines erhöhten Phosphoribosylpyrophosphatangebotes zu vermehrter Purinsynthese und damit Harnsäureproduktion kommt.

Nach neueren Erkenntnissen nämlich wird die Steuerung des Phosphoribosylpyrophosphatangebotes indirekt durch eine chemisch den Steroiden nahestehende Substanz, das Dehydroepiandrosteron reguliert.

Das DHEA stellt, wie in vitro Versuche zeigten (Marks und Banks⁹³), einen physiologischen Inhibitor der Glucose-6-Phosphatdehydrogenase dar.

Da dieses Enzym das Schlüsselenzym des Pentosephosphatzyklus ist, und die Bedeutung des Pentosephosphatzyklus zum einen in der Bildung von Ribose und Desoxyribose und zum anderen in der Bereitstellung von Reduktionsäquivalenten besteht, liegt es auf der Hand, daß die Folge eines DHEA-Mangels zunächst die Aktivierung des Pentosephosphatzyklus ist und sekundär ein vermehrter Anfall von Ribosephosphaten (Sonka, Gregorova, Jiranek, Kölbel und Matys¹²⁸). Die infolge des aktivierten Pentosephosphatzyklus vermehrt zur Verfügung stehenden Reduktionsäquivalente ermöglichen ihrerseits die Hydrierung der Folsäure zur Tetrahydrofolsäure. Die Tetrahydrofolsäure ist nun als Coenzym für den Transfer von Hydroxymethyl- und Formylgruppen bekannt und als solche auch an der Purinsynthese beteiligt. Es ist möglich, daß auch auf diesem Wege die normalerweise durch das DHEA limitierte Bildung von Purinen über das normale Maß hinaus stattfinden kann (Sonka, Gregorova, Jiranek, Kölbel und Matys¹²⁸). Tatsächlich ergab eine Untersuchung des Harns von 27 Gichtkranken (Sonka, Gregorova und Krizek¹²⁹) auf DHEA ein völliges Fehlen dieses G-6-PDH-Inhibitors, so daß man im DHEA-Mangel einen zusätzlichen ätiologischen Faktor der Gicht zu sehen glaubt.

Allerdings geht aus den Untersuchungen nicht eindeutig hervor, ob es sich um Patienten mit einer primären oder sekundären Gicht handelt.

Jedenfalls scheint nach dem heutigen Stand der Erkenntnisse über die Pathogenese der primären Gicht die Annahme eines Defektes an irgendeiner Stelle des Regulatormechanismus für die Purinsynthese zumindest eine attraktive Theorie zur Erklärung der übermäßigen Harnsäureproduktion darzustellen,

Autor	Fall- zahl	Obere Normgrenze	relative Häufigkeit übernormaler Werte
Schamberg u. Brown ¹¹⁷	14	3,7	28%
Schamberg u. Brown ¹¹⁶	32	4,0	34%
Graf ⁵⁹	16	5,5	25%
Herrmann ⁶⁹	140	5,0	31%
Schulmeyer ¹²²	294	4,3	25%
Steinberg ¹⁴⁰	98	6,0	48%
Tickner u. Mier ¹⁴⁴	86	5,0	21%
Eisen u. Seegmiller ⁴⁵	38	6,2	50%
Baumann u. Jillson ⁴	33	6,0	37%
Yazdi ¹⁵⁷	35	6,2	20%

Tabelle III. relative Häufigkeit erhöhter Serumharnsäurewerte bei Psoriasis (nach Yazdi und Gahlen¹⁵⁸)

Autor	Fall- zahl	Mittelwert Gesunder	Mittelwert bei Psoriasis	Erhöhungsfaktor bei Psoriasis
Korting u. Kaffernik ⁸²	50	3,5	5,8	1,1
Baumann u. Jillson ⁴	33	4,3	5,7	1,2
Yazdi ¹⁵⁷	35	4,1	4,7	1,1

Tabelle IV. Differenz der Mittelwerte der Serumharnsäure bei Gesunden und bei Psoriatikern (nach Yazdi und Gahlen¹⁵⁸)



wobei es aber vorläufig noch unwahrscheinlich ist, daß es sich dabei um einen einzelnen Defekt handelt (Seegmiller¹²⁶).

Nachdem man nun feststellte, daß auch bei der Psoriasis eine erkennbare Erhöhung der Serumharnsäure am ganzen Kollektiv um etwa 10 - 20% (siehe Tabelle III und IV) besteht - manche Untersucher (Holzmann, Morsches, Krapp⁷⁵; Eisen und Seegmiller⁴⁵) geben sogar um 20 - 50% gesteigerte Werte an - ist es von Interesse zu klären, welches die Ursache für diese Hyperuricämie ist, ob sie primärer oder sekundärer Natur ist.

Es liegt zunächst nahe, die gesteigerten Serumharnsäurewerte mit dem bei Psoriasis ja auch gleichzeitig gesteigerten Nukleinsäurestoffwechsel in Verbindung zu bringen, zumal nach Eisen und Seegmiller⁴⁵ und Eisen und Weissmann⁴⁶ eine positive Syntropie zwischen den Serum-Harnsäurewerten und dem Ausdehnungsgrad der psoriatischen Hautveränderung zu bestehen scheint. Die Hyperuricämie würde dann analog der Hyperuricämie bei myeloproliferativen Erkrankungen den erhöhten Nukleinsäure-Turnover widerspiegeln, der durch die epidermale Proliferationssteigerung hervorgerufen wird.

Da man aber in neueren Untersuchungen (Pisani und Izzo¹⁰⁴; Yazdi und Gahlen¹⁵⁸) die Korrelation zwischen dem Ausmaß des Hautbefalls mit Psoriasis und der Hyperuricämie nicht bestätigen konnte, suchte man nach möglichen Defekten im Kohlenhydratstoffwechsel, die über eine Mehrsynthese von Purinnukleotiden sekundär zu einer Hyperuricämie führen könnten (Holzmann, Morsches, Krapp⁷⁵).

Man orientierte sich am Beispiel der sogenannten Glykogenspeicherkrankheit Typ I, bei der ein Enzymdefekt für die Glucose-6-Phosphatase in der Leber nachgewiesen werden konnte. Dieser Enzymdefekt führt zu einem Anstieg des intracellulären Glucose-6-Phosphats, der wiederum eine gesteigerte Biosynthese von 5-Phosphoribosylpyrophosphat und damit von Purinnukleotiden bewirken kann. Im Erwachsenenalter führt dieser biochemische Defekt zu einer sekundären Gichtarthritis.

Da man nun auch bei der Psoriasis einen erhöhten intracellulären Glucose-6-Phosphat-Gehalt im Erythrocyten - angeblich auch in den Epidermiszellen (Hasagawa⁶⁵) - konstatierte, wäre es möglich, daß auch der psoriatischen Hyperuricämie ein ähnlicher pathogenetischer Mechanismus zugrunde liegt (Holzmann, Morsches, Krapp⁷⁵).

Da überdies bei Psoriasis sowohl im Erythrozyten als auch in der Haut eine charakteristische Aktivitätssteigerung des Pentosephosphatzyklus besteht (Holzmann⁷³; Rassner und Braun-Falco¹⁰⁸), die ihrerseits wiederum im Zusammenhang zu sehen ist mit den bei Psoriasis signifikant erniedrigten DHEA-Werten im Serum (Holzmann, Morsches, Gebhardt, Menzel und Certel⁷⁴), könnte es auch über diese Fehlregulierung im Kohlenhydratstoffwechsel zur Hyperuricämie kommen.

Im Zusammenhang mit der Klärung der Frage, handelt es sich bei der psoriatischen Hyperuricämie um eine primäre oder sekundäre Hyperuricämie, verdienen die Untersuchungen von Eisen und Seegmiller⁴⁵ besondere Beachtung. Diese Autoren verglichen den Einbau von radioaktiv markiertem Glycin-1-C¹⁴ oder Glycin-N¹⁵ in Urinharnsäure bei primärer Gicht mit der Inkorporation bei Psoriasis.

Man hatte nämlich festgestellt, daß das Glycin-C¹⁴ bei primärer Gicht prompt inkorporiert wird, während die Isotopeninkorporation bei sekundärer Gicht im Gefolge von myeloproliferativen Störungen merklich verzögert erfolgt, da hier der Hauptweg der Harnsäuresynthese eine Inkorporation von Glycin in Gewebepurine mit ihrer langsameren Halbwertszeit mit sich bringt.

Das Einbaumuster sowohl von Glycin-1-C¹⁴ als auch von Glycin-N¹⁵ in die Urinharnsäure zeigte nun bei den meisten Patienten mit primärer Gicht ebenso wie bei Normalpersonen eine maximale spezifische Aktivität am ersten oder zweiten Tag nach Verabreichung. Im Gegensatz dazu lag bei Patienten mit sekundärer Gicht die spezifische Aktivität des markierten Glycins in den ersten Tagen niedrig, nahm aber bis zum zehnten Tag kontinuierlich zu und erreichte zwischen dem 10. und 14. Tag Maximalwerte.

Bei Psoriatikern nun zeigte die spezifische Aktivität von C^{14} in der Urin-Harnsäure in allen Fällen ihr Maximum am dritten Tag nach Verabreichung, so daß man das Einbaumuster als in der Mitte zwischen dem Einbaumuster bei primärer und sekundärer Gicht liegend ansehen kann. Nur ein Patient, der sowohl an primärer Gicht als auch an Psoriasis erkrankt war, zeigte eine maximale Aktivität am zweiten Tag.

Interessanterweise beobachtete man bei zwei Psoriatikern trotz normaler Harnsäureausscheidung eine hohe spezifische Aktivität ebenso wie einen erhöhten kumulativen Isotopeneinbau und man nimmt an, daß bei manchen Psoriatikern Stoffwechselprozesse dahingehend verändert sind, daß sie die Glycinincorporation in die Harnsäure steigern, ohne daß gleichzeitig eine proportionale Erhöhung der Harnsäuresynthese einhergeht.

Die Annahme der Untersucher (Eisen und Seegmiller⁴⁵), nun, daß die Maximalwerte der spezifischen Aktivität von C^{14} am dritten Tag in unmittelbarem Zusammenhang mit dem bei Psoriasis beschleunigten Turnover des Stratum corneum stehen, der ja nur 3 - 4 Tage gegenüber normalerweise 28 Tagen beträgt, und somit dem schnelleren Turnover der epidermalen Nukleinsäuren zuzuschreiben sind, ist auf Grund der oben geschilderten Anomalien im Kohlenhydratstoffwechsel bei Psoriasis zumindest zweifelhaft. Ein weiteres Gegenargument gegen die Annahme einer Abhängigkeit der psoriatischen Hyperuricämie von der epidermalen Störung wird außerdem noch durch das für die Psoriasis so charakteristische histologische Merkmal, die Parakeratose geliefert. Besteht doch gerade das Wesen der Parakeratose in einer Persistenz der Kerne, so daß eben keine Dekomposition des Kernmaterials erfolgt.

Insgesamt betrachtet möchte man also vermuten, daß die psoriatische Hyperuricämie zwar sekundärer Natur ist, aber wie auch verschiedene andere bei der Psoriasis neben der epidermalen Störung zu erhebende Befunde, wie z.B. die pathologischen Erythrozytenbefunde (Holzmann⁷³), die Myalgien (Krebs⁸⁴) und Tendomyosen (Bahgat und Fattah²) oder die Dünndarmbeteiligung (Shuster, Watson und Marks¹²⁷) einen

weiteren Hinweis darstellt auf die generalisierte Stoffwechselstörung bei Psoriasis vulgaris (Gebhardt und Holzmann⁵⁸) und die polytope Manifestationsneigung dieser Krankheit.

C. SCHLUSS

I. Diskussion

Es ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, anhand der Darstellung der Befunde über den Nukleinsäurestoffwechsel bei Psoriasis vulgaris zu eruieren, ob in diesen von der Norm abweichenden Untersuchungsergebnissen tatsächlich ein pathogenetisches Moment der Psoriasis zu sehen ist.

Dabei ergibt sich vor allem die prinzipielle Fragestellung, ob die bei Psoriasis so signifikant erhöhte Mitoserate die Folge eines anormalen Nukleinsäurestoffwechsels ist, oder ob nicht vielleicht die Ursache aller bei dieser Krankheit verändert gefundenen Stoffwechselercheinungen in der gesteigerten Mitose bzw. Epidermopoese zu suchen ist.

Es wären also vorderhand Mechanismen zu diskutieren, die die Zellteilungsvorgänge in einem Gewebe steuern und dafür verantwortlich sind, daß es überhaupt zu einer Mitose, bzw. unter bestimmten Bedingungen zu einer gesteigerten Mitose kommt.

Zunächst kann man feststellen (Swann¹⁴¹), daß sich differenzierende Zellen nicht dazu neigen, sich zu teilen, während umgekehrt sich teilende Zellen im allgemeinen nicht differenzieren. Das hängt damit zusammen, daß eine sich differenzierende Zelle den ihr zu Verfügung stehenden Raum, die Energie und das Rohmaterial benötigt, um die speziellen für den Differenzierungsgrad wesentlichen Proteine zu synthetisieren, wohingegen die mitotisch aktive Zelle aus den vorhandenen Substanzen ein "mitotisches Protein", das sogenannte Spindelprotein als Requisit für die Teilung herstellt. Diese beiden divergierenden Wege von Proteinsynthese können aus Material- und Raumgründen in ein und derselben Zelle nicht gleichzeitig ablaufen.

Auch im Hinblick auf ihre molekulare Beschaffenheit lassen sich die Proteine mitotisch aktiver Zellen von denen sich

differenzierender Zellen unterscheiden. Erstere sind kleine schnell bewegliche Elemente, letztere große langsam bewegliche Fraktionen. (Swann¹⁴¹)

Auf welchem Wege aber erhält nun eine Zelle die Information, sich zu teilen und "mitotisches Protein" zu synthetisieren? Welche äußeren Bedingungen geben den Anstoß zu einer Zellteilung?

Man beobachtete eine Abhängigkeit der mitotischen Aktivität einmal von der Stoffwechsellage (Cooper³⁹; Scheving¹¹⁸; Carleton³⁷; Bullough und Laurence³⁶) und zum anderen von Hormonen (Swann¹⁴¹; Oehlert¹⁰¹).

Damit Mitosen überhaupt ablaufen können, muß eine bestimmte Sauerstoffspannung im Gewebe herrschen, die eine aerobe Energiegewinnung durch Oxydation von Glucose oder Alternativsubstanzen des Kohlenhydratstoffwechsels wie Lactat oder Pyruvat gewährleistet (Bullough und Johnson³⁴). Der so in Form von Glucose bereitgestellte Energievorrat ermöglicht den Eintritt der Zellen in die Mitose, während bereits im Mitoseablauf befindliche Zellen auch unabhängig von der O_2 -Spannung und der zur Verfügung stehenden Glucose die Teilung vollziehen können (Bullough und Johnson³⁴). Der energieverbrauchende Prozeß innerhalb der Zellteilung muß folglich irgendwo vor der sichtbaren Prophase stattfinden.

Was den Einfluß von Hormonen auf die Mitoseaktivität angeht, so ist zunächst die Mitose stimulierende Wirkung von Insulin zu erwähnen. Diese Wirkung ist leicht zu erklären, da Insulin die Zellpermeabilität für Glucose steigert und somit für die zur Mitose notwendige Energiebereitstellung sorgt (Oehlert¹⁰¹; Swann¹⁴¹).

Auch die Mitose steigernde Wirkung des Oestrogens in Gegenwart von Glucose beruht auf vermehrter Energielieferung durch Aktivierung des Enzyms Glukokinase (Swann¹⁴¹).

Dagegen wirkt Cortison depressorisch auf die Mitoseaktivität (Swann¹⁴¹). Neuerdings konnte man auch beobachten, daß das Steroid Dehydroepiandrosteron über eine Beeinflussung

der Glucose-6-Phosphatdehydrogenase, die das Schlüsselenzym des Pentosephosphatzyklus darstellt, das physiologische und pathologische Wachstum beeinflusst (Palek, Dubovsky und Sonka¹⁰³). DHEA hemmt nämlich die G-6-PDH, wodurch eine für die Mitose notwendige Gewinnung von Reduktionsäquivalenten durch den Pentosephosphatzyklus eingeschränkt wird.

Besondere Aufmerksamkeit verdient die antimitotische Wirkung des Adrenalins. Tierversuche an der Epidermis von Mäuseohren (Bullough und Laurence³⁵) ergaben, daß die mitoseinhibierende Wirkung des Adrenalin abhängig ist vom Zustand des Gewebes. In einem durch Wundsetzung alterierten Epidermisbezirk ist die Empfindlichkeit gegenüber Adrenalin nämlich stark herabgesetzt: trotz Adrenalininjektion bleibt die Mitoseaktivität im Wundbereich gesteigert. Es ist also zu folgern, daß Adrenalin die Mitose nicht direkt beeinflusst, sondern daß es mit einer gewebsspezifischen Substanz reagiert und erst dann antimitotisch wirksam wird.

Ist aber das Gewebe, wie im Falle der Wundsetzung zerstört, so sistiert auch vorübergehend die Bildung dieser Substanz, und das Adrenalin bleibt, auch in hoher Konzentration verabreicht, wirkungslos und Mitosen können stattfinden.

Aus wasserlöslichen Extrakten von Mäuseepidermis (Bullough und Laurence³⁵) ließ sich nun eine Substanz isolieren, die in Anwesenheit von Adrenalin den Eintritt von Basalzellen in die Mitose in vivo und in vitro hemmt. Diese Substanz wird als "Chalone" bezeichnet. Es handelt sich um ein basisches Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 25000. Da weder die "Chalone", noch das Adrenalin für sich allein eine antimitotische Wirkung ausüben können, nimmt man als tatsächlichen Mitoseinhibitor einen instabilen Chalone-Adrenalin-Komplex an (Bullough und Laurence³⁵), der zerfällt, sobald die eine oder andere Komponente in ihrer Konzentration vermindert wird. Das ist für die "Chalone" der Fall bei unphysiologischem Zellverlust, für Adrenalin bei Absinken des Adrenalinblutspiegels in Ruhe, besonders nachts.

drei Genarten, den Strukturgenen, den Operatorgenen und den Regulatorgenen. Die DNS der Strukturgene bestimmt die Aminosäuresequenz der zu synthetisierenden Proteine unter Zwischenschaltung einer m-RNS, die die Information der DNS übernimmt. Die Bildung einer solchen informationsübertragenden m-RNS ist nun aber an die freie Funktion des Operatorgens gebunden. Normalerweise wird das Operatorgen durch einen Repressor, ein Protein, das von den Regulatorgenen gebildet wird, blockiert, und die Proteinsynthese kann nicht ablaufen. Aus diesem geht hervor, daß die Steuerung der Genaktivität auf der Stufe der Bildung der m-RNS erfolgt (Harbers⁶⁴).

Weiterhin stellte man noch fest, daß ein Repressor neben seiner Affinität zum Operatorgen die Eigenschaft besitzt, mit gewissen kleinen Molekülen, die als Effektoren bezeichnet werden, zu reagieren und dann das Operatorgen freizugeben.

Wendet man diese Theorie auf die Steuerung der Mitose an, so spricht sowohl die Proteinnatur als auch der vermutliche Angriffspunkt der "Chalone" an der RNS-Bildung stark für die Annahme, daß es sich bei den "Chalonen" um Repressoren handelt.

Da die Bildung des Repressor-Operatorkomplexes wahrscheinlich eine konzentrationsabhängige Gleichgewichtsreaktion ist, könnte man die bei unphysiologischem Zellverlust der Epidermis beobachtete Mitosesteigerung als Folge eines Zusammenbruches dieses Komplexes ansehen.

Auch die gesteigerte Mitoserate nach Einwirkung bestimmter Hormone würde nun neben der bereits durch die spezifische Beeinflussung des Zellstoffwechsels gegebenen Erklärung eine zusätzliche Begründung finden, denn es ist denkbar, daß die Hormone als Effektoren wirken und den Repressor "Chalone" abfangen. Für eine verstärkte Mitoserate der Stratum basale - Zellen, wie sie bei veränderter Stoffwechsellage und ungenügendem Differenzierungsgrad der postmitotischen Epidermiszellen angenommen wird (Oehlert¹⁰¹), kommen zwei Ursachen in Betracht. Ihre Darlegung führt zurück zum Ausgangspunkt unserer Fragestellung, wie kommt es bei der Psoriasis vulgaris zu der so signifikant erhöhten Mitoserate?

Haben wir doch mit der Psoriasis ein Krankheitsbild vor uns, das sowohl die Bedingung der veränderten Stoffwechsellage, als auch der mangelnden Differenzierung der Epidermiszellen erfüllt.

Vergegenwärtigt man sich zunächst noch einmal, daß die psoriatische Epidermiszelle eine Steigerung des Stoffwechsels, besonders auch im Bereich des Kohlenhydratstoffwechsels aufweist (Rassner und Braun-Falco¹⁰⁸), so wäre es möglich, daß allein durch diese vermehrte Bereitstellung von Energie (Bullough und Johnson³⁴) die Mitose bei der Psoriasis gesteigert würde.

Andererseits könnten infolge von anormalen Stoffwechselreaktionen Metaboliten im Gewebe zur Verfügung stehen, die als Effektoren wirken und sich als solche mit den "Chalonen" verbinden, wodurch der Eintritt der Basalzellen in die Mitose freigegeben wird.

Es wäre schließlich noch denkbar, und das steht im Einklang mit der Erkenntnis, daß es sich bei der Psoriasis um eine genetisch fixierte Krankheit handelt, daß in den mangelhaft differenzierten postmitotischen Epidermiszellen die Regulatorgene das Repressor-Protein "Chalone" nur unzureichend oder anders strukturiert als normalerweise, synthetisieren. Dann würde die Affinität zwischen Operatorgen und Repressor "Chalone" geringer und eine Operator-Repressor-Komplexbildung käme nur unzureichend zustande. Die daraus resultierende Mitosesteigerung und raschere Epidermopoese würde ihrerseits wiederum den Zellen weniger Zeit zur Ausreifung lassen, und es kommt ein sich selbst verstärkender Prozeß in Gang, für den sowohl die Ursache als auch die Folge in einer mangelnden Differenzierung der postmitotischen Zelle zu sehen ist.

Als Beweis für diese Annahme könnte der Wirkungsmechanismus der fluorierten Cortisone auf die psoriatische Epidermis dienen. Als erstes kommt es nämlich unter Cortisontherapie zur Ausreifung der postmitotischen Epidermiszellen (Kalkhoff und Holtz⁷⁹), die erst sekundär zu einer Mitosehemmung führt.

Bei der Bemühung um die Aufklärung der Pathogenese der Psoriasis wäre es in diesem Zusammenhang vielleicht weiterführend, wenn man aus der psoriatischen Epidermis, so wie es Bullough³⁵ mit Mäuseepidermis gelang, "Chalone" isolieren könnte, um näheren Aufschluß über ihre molekulare Struktur und ihren Wirkungsgrad zu erhalten.

II. Zusammenfassung

Nach einer kurzen Übersicht über die Biochemie der Nukleinsäuren werden die biochemischen, histologischen und autoradiographischen Untersuchungsbefunde bei Psoriasis vulgaris, soweit sie mit dem Nukleinsäurestoffwechsel in Zusammenhang stehen, dargestellt.

Die biochemischen Untersuchungsergebnisse über die Nukleinsäurebausteine wie Pentosen, Phosphat, Purine und Pyrimidine ergeben für alle diese Substanzen über die Norm erhöhte Werte im Stratum corneum und den psoriatischen Schuppen. Allerdings wird die Anhäufung der Nukleinsäurebausteine nicht ausschließlich mit einem gesteigerten Nukleinsäurestoffwechsel in ursächlichen Zusammenhang gebracht, da auch andere Verbindungen, die eine mögliche Quelle für Pentosen, Phosphat und Basen darstellen könnten, wie Phospholipide oder UDPG in den psoriatischen Schuppen erhöht vorkommen.

Auch die Nukleinsäuren werden, mit biochemischen Methoden bestimmt, vermehrt in der psoriatischen Epidermis und den Schuppen gefunden.

Das erhöhte Vorkommen von RNS in den Schuppen und den subcorneal gelegenen Schichten des Stratum spinosum wird nicht unbedingt als psoriasispezifisch angesehen, sondern eher als Ausdruck einer allgemein erhöhten Zellaktivität bei Psoriasis.

Die Basenzusammensetzung der RNS weicht nicht von dem in der RNS normalen tierischen Gewebes gefundenen Basenverhältnis ab.

Die vermehrten DNS-Konzentrationen in den psoriatischen Schuppen und im Stratum corneum sind teilweise mit der mangelnden Kerndekomposition im parakeratotischen Stratum corneum, teilweise mit einer DNase-Verminderung im subcornealen Bereich zu erklären.

Möglicherweise kommt aber auch noch eine DNS-Strukturveränderung in Betracht, die zu einer erhöhten Resistenz der Kerne im Stratum corneum gegenüber DNase-Andauung führt.

Das quantitative Vorkommen von nukleinsäureabbauenden Enzymen korrespondierte im Falle der DNase mit dem Erhaltenbleiben der Kerne in der parakeratotischen Hornschicht: der normalerweise in den tiefsten Schichten des Stratum corneum anzutreffende DNase-positive Streifen ist deutlich reduziert.

Dagegen verwundert die RNase-Aktivitätserhöhung im Stratum corneum und den psoriatischen Schuppen bei ja dort gleichzeitig erhöhtem RNS-Vorkommen. Jedoch hängt die Aktivität mancher Enzyme von der Menge an vorhandenem Substrat ab. In Bezug auf das Molgewicht und die Substratspezifität zeigte die RNase keine Abweichung von der Rinderpancreas-RNase.

Auch die saure Phosphatase ist in der psoriatischen Epidermis vermehrt anzutreffen, was allerdings kein psoriasisspezifisches Kennzeichen sein muß, sondern lediglich als Folge der überstürzten Keratinisation bei gleichbleibender Kernabbaurate angesehen werden kann.

Infolge dieser biochemischen Befunde ist das histologische Erscheinungsbild der psoriatischen Epidermis im zellulären Bereich charakteristisch durch die Parakeratose, d.h. die Kernpersistenz im Stratum corneum gekennzeichnet. Das Cytoplasma der Epidermiszellen, vor allem im unverhornten Epidermisanteil, zeichnet sich durch starke auf RNS-Vorkommen hinweisende Basophilie aus.

Insgesamt betrachtet ist die psoriatische Epidermis acanthotisch verbreitert. Der Dermis-Epidermis-Abstand, der ein Maß für die germinative Zellpopulation darstellt, ist verbreitert, die Mitosezahl erhöht, wobei Mitosen nicht nur im Stratum basale, sondern in der ganzen acanthotischen Epithelleiste verstreut auftreten.

Um der Lösung der Frage, ob die epidermale Hyperplasie bei Psoriasis eine Folge eines beschleunigten Zellturnovers ist, näherzukommen, wurden autoradiographische Studien herangezogen. Sie zeigten, daß die epidermale Regenerationszeit bei Psoriasis stark beschleunigt ist: es besteht ein Turnover der Epidermiszellen von 4 Tagen gegenüber 28 Tagen normalerweise, d.h. die Epidermopoese ist überstürzt.

Man vermutet einen Stoffwechselweg bei Psoriasis, der die einzelne epidermale Zelle befähigt, sich schneller als normal zu reproduzieren und tatsächlich konnte man als wesentliches pathogenetisches Moment einer überstürzten Epidermopoese eine abgekürzte G_1 -Phase und kurze Verweildauer der Zellen im Stratum basale ermitteln.

Aber auch die Anzahl der gleichzeitig in DNS-Synthese befindlichen Zellen ist, sowohl bei latenter wie bei manifester Psoriasis, wie mittels Tritiumthymidinmarkierung gezeigt werden konnte, signifikant erhöht. Die DNS-synthetisierenden Zellen lokalisierten sich vom Stratum basale bis ins Stratum spinosum.

Die Fähigkeit nicht-basaler Zellen zur DNS-Synthese beruht vielleicht auf einer höheren Widerstandsfähigkeit und Vitalität psoriatischer Epidermiszellen.

Andererseits sprechen manche Befunde, wie die Hyperdiploidie der Kerne im oberen Stratum spinosum, dafür, daß die DNS-Syntheseleistung nicht-basaler Epidermiszellen verringert oder unvollständig ist.

Der regelmäßig bei Psoriasis zu erhebende Befund einer Hyperuricämie steht wahrscheinlich nicht in ursächlichem Zusammenhang mit dem Nukleinsäurestoffwechsel der Epidermis, da doch gerade das charakteristische Merkmal der Psoriasis in einer Persistenz der Kerne, d.h. mangelnder Dekomposition des Kernmaterials besteht. Die psoriatische Hyperuricämie ist also eher als Hinweis auf die polytope Manifestationsneigung der Psoriasis anzusehen.

Abschließend wurde diskutiert, ob die bei Psoriasis so signifikant erhöhte Mitoserate eine Folge des gesteigerten Nukleinsäurestoffwechsels ist, oder ob nicht vielleicht die Ursache aller bei dieser Krankheit verändert gefundenen Stoffwechselercheinungen und morphologischen Entgleisungen in der gesteigerten Mitoserate bzw. Epidermopoese zu suchen ist.

Es werden hierzu vor allem Mechanismen, die eine Mitosesteigerung bewirken können, dargestellt. Zu diesen gehören hormonelle Einflüsse, die über Aktivierung des Pentosephosphatzyklus (DHEA), Steigerung der Zellpermeabilität für Zucker (Insulin) und indirekt vermehrte Energielieferung durch Enzymaktivierung (Oestrogene) wirken.

Besondere Bedeutung für die Mitosesteuerung in der Epidermis mißt man einer Substanz bei, die aus Mäuseepidermis bereits isoliert werden konnte. Es handelt sich um ein Glykoprotein, das als "Chalone" bezeichnet wird. Es wäre denkbar, daß diese Substanz Repressoreigenschaft besitzt und unter normalen Bedingungen nach dem Prinzip einer negativen Rückkopplung die m-RNS-Bildung als Ausgangspunkt der DNS-Verdopplung hemmt.

Wenn nun auf Grund irgendwelcher zellulärer Veränderungen in der Epidermis, wie z.B. mangelndem Differenzierungsgrad, die Synthese der "Chalone" durch die eventuell veränderten Regulatorgene andersartig als normalerweise abliefe, so könnten die "Chalone" auf Grund einer veränderten Struktur ihre antimitotische Funktion vielleicht nicht mehr ausreichend ausüben, und eine gesteigerte Mitose wäre die Folge.

Damit würde das primäre pathogenetische Auslösungsmoment für die psoriatische Reaktion der Haut von molekulargenetischer Sicht aus in der Fehlsteuerung der Mitoseregulation liegen, und die veränderten Stoffwechselercheinungen wären nur die Folge der gesteigerten Epidermopoese.

L i t e r a t u r

1. ALTMANN, R.: Über Nukleinsäuren.
Arch. Anat. Physiol. 524-536, (1889)
2. BAHGAT, N. El Din
u. A. FATTAH: Psoriatic Arthritis in Egypt.
Dermatologica (Basel) 134, 135-151, (1967)
3. BASERGA, R.: The relationship of the cell cycle to
tumor growth and control of cell division: a review.
Cancer Res. 25, 581-595, (1965)
4. BAUMANN, R. u.
O. F. JILLSON: Hyperuricaemia and Psoriasis.
J. investigat. Dermat. 36, 105-107,
(1961)
5. BERRY, H. K. u.
St. F. WARKANY: The nature of the "pentose" reaction in
aqueous extracts of Psoriasis scales.
J. investigat. Dermat. 41, 371-375,
(1963)
6. BERNSTEIN, A. J.: Relation of the nucleic acids in protein
synthesis in the mammalian epidermis.
In: Montagna, W. u. W. C. Lobitz: The
Epidermis (New York) 471-483, (1964)
7. BIRÒ, A. u.
G. KOKSIS: Untersuchungen bezüglich des DNS-Gehaltes
der Psoriasisschuppen.
Bürgyogy. urol. vener. szemle 36, 71-73,
(1962), zitiert nach ZBL Haut-Geschl.-
krkh. 114, 39, (1963)
8. BORN, W.: Epidermisreaktionen bei Tracerunter-
suchungen mit Tritium-Thymidin.
Klin. Wschr. 47, 885-887, (1969)

9. BORN, W.: Autoradiographische Untersuchungen zur epidermalen Proliferation unter physiologischen, pathologischen und experimentellen Bedingungen mit Tritium-markierten Nukleosiden.
XIII. Congr. Internat. Derm. Bd. II, 1101-1103, (1967)
10. BORN, W.: Autoradiographische Befunde zur Nukleinsäuresynthese in der psoriatischen Epidermis.
Med. Welt 21, (N.F.) 451-466, (1970)
11. BORN, W. u.
K. W. KALKHOFF: Die gesunde Haut des Psoriatikers im Tritium-Thymidinautoradiogramm.
Arch. klin. exp. Derm. 234, 125-132, (1969)
12. BRAUN-FALCO, O.: Histochemische Morphologie der abnormalen Verhornung.
Excerpta Medica Foundation I, 416-422, (1963)
13. BRAUN-FALCO, O.: Zur Frage der Psoriasis.
Dtsch. Aerzteblatt 63, 1117-1124, 1195-1200, (1966)
14. BRAUN-FALCO, O.: Über das Wesen des parakeratotischen Verhornungsmodus aus histochemischer Sicht.
Klin. Wschr. 35, 1182-1184, (1957)
15. BRAUN-FALCO, O.: Histochemistry of Psoriasis.
Ann. Acad. Sci. (New York) 73, 936-976 (1958)
16. BRAUN-FALCO, O.: Zur Morphogenese der psoriatischen Hautreaktion. Eine morphologisch-histochemische Studie.
Arch. klin. exp. Derm. 216, 130-154, (1963)

17. BRAUN-FALCO, O., Abnormes Verhalten der epidermalen Re-
E. CHRISTOPHERS u. generation bei Patienten mit Psoriasis
A. KURBAN: vulgaris.
Arch. klin. exp. Derm. 229, 279-284,
(1967)
18. BRAUN-FALCO, O. Über das Vorkommen saurer Phosphatase in
u. M. RUPEC: Keratohyalin granula normaler menschlicher
Epidermis.
Naturwissenschaften 52, 109, (1965)
19. BRAUN-FALCO, O. Über den Gehalt wäßriger Extrakte von
u. K. SALFELD: Callus- und Psoriasis schuppen an freien
Purinen und freiem Phosphat.
Arch. klin. exp. Derm. 208, 395-401,
(1959)
20. BRAUN-FALCO, O. Über das Verhalten von Gesamtphosphat im
u. K. SALFELD: wasserlöslichen Nichtkeratinanteil von
normaler Hornschicht, Callus und Psoria-
sisschuppen.
Dermat. Wschr. 140, 869-873, (1959)
21. BRODY, J.: The ultrastructure of the horny layer
in normal and psoriatic epidermis as
revealed by electron microscopy.
J. investigat. Dermat. 39, 519-528, (1962)
22. BRODY, J.: Observations on the fine structure of the
horny layer in the normal human epider-
mis.
J. investigat. Dermat. 42, 27-31, (1964)
23. BRODY, J.: Ribonuclease activity and cellular
growth.
Biochim. biophysica acta 24, 502-506,
(1957)
24. BRODY, J.: Cytoplasmatic components in the psoriatic
horny layers with special reference to
electron-microscopic findings.

In: Montagna, W. und W. C. Lobitz: The Epidermis (New York), 551-571, (1964)

25. BRODY, J.: The ultrastructure of the tonofibrils in the keratinisation process of normal human epidermis.
J. ultrastruct. Res. 4, 264-297, (1960)
26. BRODY, J.: An ultrastructural study on the role of keratohyalin granules in the keratinisation process.
J. ultrastruct. Res. 3, 84-104 (1959)
27. BRODY, J.: The ultrastructure of the epidermis in Psoriasis vulgaris as revealed by electron microscopy. 7. The stratum corneum in hyperkeratosis.
J. ultrastruct. Res. 8, 595-606, (1963)
28. BRODY, J.: The ultrastructure of the epidermis in Psoriasis vulgaris as revealed by electron microscopy. 5. The non-cornified layers in hyperkeratosis.
J. ultrastruct. Res. 8, 566-579, (1963)
29. BRODY, J.: Electron microscopic demonstration of mitochondria and α -cytomembranes with negative contrast in the horny layer of parakeratotic psoriatic epidermis.
J. ultrastruct. Res. 7, 346-358, (1962)
30. BRODY, J.: The ultrastructure of the epidermis in Psoriasis vulgaris as revealed by electron microscopy. 3. Stratum intermedium in parakeratosis without keratohyalin.
J. ultrastruct. Res. 6, 341-353, (1962)
31. BRODY, J.: The ultrastructure of the epidermis in Psoriasis as revealed by electron microscopy. 4. Stratum corneum in parakeratosis without keratohyalin.

32. BRODY, J.: J. ultrastruct. Res. 6, 354-367, (1962)
The ultrastructure of the epidermis in Psoriasis vulgaris as revealed by electron microscopy. 1. The dermo-epidermal junction and the stratum basale in parakeratosis without keratohyalin.
33. BRODY, J.: J. ultrastruct. Res. 6, 304-323, (1962)
The ultrastructure of the epidermis in Psoriasis vulgaris as revealed by electron microscopy. 2. The stratum spinosum in parakeratosis without keratohyalin.
34. BULLOUGH, W. S. u. M. JOHNSON: J. ultrastruct. Res. 6, 324-340, (1962)
The energy relations of mitotic activity in adult mouse epidermis.
Proc. roy. Soc. B. 138, 562-574, (1951)
35. BULLOUGH, W. S. u. E. B. LAURENCE: Exp. Cell Res. 33, 176-194, (1964)
Mitotic control by internal secretion: the role of the Chalone-Adremaline-Complex.
36. BULLOUGH, W. S. u. E. B. LAURENCE: Exp. Cell Res. 35, 629-641, (1964)
Duration of epidermal mitosis in vivo.
37. CARLETON, A.: J. anat. (Lond.) 628, 251-263, (1934)
A. rhythmical periodicity in the mitotic division of animal cells.
38. CHRISTOPHERS, E. u. E. SCHAUMLÖFFEL: Arch. klin. exp. Derm. 228, 57-64, (1967)
Zur DNS-Synthese in der menschlichen Epidermis.
39. COOPER, Z. K.: J. investigat. Dermat. 2, 289-300, (1939)
Mitotic rhythm in human epidermis.
40. CROFT, D.N., C.C. LIM u. J. F. N. TAYLOR: Brit. J. Dermat. 80, 153-157, (1968)
Desoxyribonucleic acid (DNA) loss, cell loss and cell turnover in exfoliative Psoriasis.

41. DAOUST, R. u.
H. AMANO: The lokalisation of Ribonuclease activity in tissue sections.
J. histochem. cytochem. 8, 131-134, (1960)
42. DISCHE, Z.: Über einige neue charakteristische Farb-
reaktionen der Thymonukleinsäure und
eine Micromethode zur Bestimmung der-
selben in tierischen Organen mit Hilfe
dieser Reaktionen.
Mikrochemie 8, 4-32, (1930)
43. DIXON, C. K.,
G. A. GRESHAM u.
C. H. WHITTLE: Psoriasis: a disorder of necrosis.
Brit. J. Dermat. 74, 283-287, (1962)
44. EDLBACHER, S. u.
P. JUCKER: Der Purinstickstoffgehalt der Organe der
Ratte bei variiertem Ernährungsweise,
Avitaminose und Junsensarkom.
Zschr. physiol. Chem. 240, 78-98, (1936)
45. EISEN, A. Z. u.
J. E. SEEGLER: Uric acid metabolism in Psoriasis.
J. clin. invest. 40, 1486-1494, (1961)
46. EISEN, A. u.
Sh. WEISSMANN: Pseudouridine (5-ribosyl-uracil) excretion
in Psoriasis.
J. investigat. Dermat. 32, 35-37, (1962)
47. FEGELER, F. u.
M. RAHMANN-ESSER: Die Anwendung der Autoradiographie in
der Dermatologie am Beispiel der Psoriasis
vulgaris.
Fortschr. Med. 12, 33-35, (1967)
48. FEGELER, F. u.
M. RAHMANN-ESSER: Autoradiographische Untersuchungen zum
Proteinstoffwechsel der Epidermis ge-
sunder und durch Psoriasis vulgaris ver-
änderter Haut.
Arch. klin. exp. Derm. 227, 847-851,
(1966)
49. FEULGEN, R. u.
H. ROSSENBECK: Mikroskopisch-chemischer Nachweis einer
Nukleinsäure und die darauf beruhende
elektive Färbung von Zellkernen in
mikroskopischen Präparaten.

- Zschr. physiol. Chem. 135, 203-248,
(1924)
50. FISHER, L. B.: The diurnal mitotic rhythm in the human epidermis.
Brit. J. Dermat. 80, 75-80, (1968)
51. FISHER, L. B. u.
G. C. WELLS: The mitotic rate and duration in lesions of Psoriasis and Ichthyosis.
Brit. J. Dermat. 80, 235-240, (1968)
52. FLESCH, P.: Data on human epidermal keratinisation and differentiation.
J. investigat. Dermat. 31, 63-73, (1958)
53. FLESCH, P. u.
E. C. J. ESODA: Chemical anomalies in pathological horny layers.
In: Montagna, W. u. W. C. Lobitz: The Epidermis (New York), 539-550, (1964)
54. FLESCH, P. u.
E. C. J. ESODA: Chemical changes in psoriatic scales.
Ann. Acad. Sci. (New York) 73, 989-995, (1958)
55. FLESCH, P. u.
E. C. J. ESODA: Defective epidermal metabolism in Psoriasis.
Arch. Dermat. Syph. 76, 393-401, (1957)
56. FLESCH, P. u.
E. C. J. ESODA: Pentoses in horny layers / A simple color test for the diagnosis of psoriasis.
J. investigat. Dermat. 32, 437-444, (1959)
57. FLESCH, P.,
C. HODGSON u.
E. C. J. ESODA: Watersoluble organic components of psoriatic scales.
Arch. Dermat. Syph. 85, 476-484, (1962)
58. GEBHARDT, R. u.
H. HOLZMANN: Sekundäre Gicht bei Hautkrankheiten.
Arch. klin. exp. Dermat. 230, 146-152, (1967)
59. GRAF, H.: Uricämie bei Dermatosen.
Arch. Dermat. Syph. 162, 726-732, (1931)

60. GRIMMER, G.: Biochemie.
Mannheim (1969)
61. GRÜNEBERG, Th. u. Über das Verhalten der Pentosen und
A. SZAKALL: polarographisch reduzierbarer Substanzen
in verhornter Epidermis bei normaler
und pathologischer Verhornung.
Arch. klin. exp. Derm. 208, 402-409,
(1959)
62. GUTMAN, A. B. u. Uric acid metabolism in normal man and
T. F. YÜ: in primary gout.
New Engl. J. Med. 273, 313-321 (1965)
63. GUTMAN, A. B., Intramolecular distribution of uric acid-
T. F. YÜ, M. ADLER N¹⁵ after administration of glycine-N¹⁵
u. N. B. JAVITT: and ammonium-N¹⁵ chloride to gouty and
nongouty subjects.
J. clin. invest. 41, 623-636 (1962)
64. HARBERS, E.: Die Nukleinsäuren.
Stuttgart (1964)
65. HASAGAWA, H.: The root of Psoriasis.
The 5th Annual Meeting of the dermatological Association, Feb. 25th - March
2nd (1965)
66. HELL, E. u. The uptake of ³H-Thymidine by epidermal
C. HODGSON: cells in normal and psoriatic subjects.
DNA-synthesis in Psoriasis.
Brit. J. Dermat. 78, 262-268, (1966)
67. HELWIG, E. B.: Pathology of Psoriasis.
Ann. Acad. Sci. (New York) 73, 924-935
(1958)
68. HERMS, W.: Störungen des Purin- und Pyrimidinstoff-
wechsels.
In: Grosse-Brockhoff, F.: Pathologische
Physiologie (Berlin) 2. Auflage, 648-
649, (1969)

69. HERRMANN, F.: Harnsäureuntersuchungen bei Psoriasis.
Arch. Dermat. Syph. 161, 114-126, (1930)
70. HODGSON, C.: Nucleic acids and their decomposition
products in normal and pathological
horny layers.
J. investigat. Dermat. 39, 69-78, (1962)
71. HOEDE, K.: Umwelt und Erblichkeit bei der Entstehung
der Schuppenflechte.
Wärzb. Abh. Med. 27, 211-254, (1931)
72. HOEDE, K.: Zur Frage der Erblichkeit der Psoriasis.
Hautarzt 10, 433-438, (1957)
73. HOLZMANN, H.: Biochemische Erythrozytenbefunde bei
der Psoriasis vulgaris.
Arch. klin. exp. Derm. 225, 231-258,
(1966)
74. HOLZMANN, H., B. Untersuchungen zum DHEA-Gehalt im Plasma
MORSCHES, R. GEB- von Psoriatikern.
HARDT, P. MENZEL u. Zschr. Haut- Geschl.krkh. 45, 16: 579-
G. W. OERTEL: 590, (1970)
75. HOLZMANN, H., Über Stoffwechselbeziehungen zwischen
B. MORSCHES u. Psoriasis vulgaris und sekundärer Gicht.
R. KRAPP: Klin. Wschr. 48, 1461-1463, (1970)
76. IVERSEN, O. H.: The regulation of cell numbers in epi-
dermis. A cybernetic point of view.
Acta path. microbiol. Scand. Suppl. 148,
91-96, (1961)
77. KAKU, H., Autoradiographic studies on RNA and pro-
Y. IGARASHI, tein synthesis.
S. MASU u. S. FUJITA: Arch. hist. jap. 24, 457-470, (1964)
78. KALKHOFF, K. W.: Neue Erkenntnisse zum Wesen der Psoria-
sis.
Fortschr. Derm. 5, 110-116, (1965)

79. KALKHOFF, K. W. u. K. H. HOLTZ: Histologische Untersuchungen zur Rückbildung der Psoriasis vulgaris unter lokaler Fluocinolontherapie. Dtsch. med. Forschung 1, 125-128, (1963)
80. KARLSON, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie. 6. Auflage Stuttgart (1967)
81. KNOTH, W., G. EHLERS u. M. RUHBACH: Vergleichende fermenthistochemische Untersuchungen nach Anwendung vier verschiedener Schmittherstellungsverfahren. Arch. klin. exp. Derm. 226, 153-167, (1966)
82. KORTING, G. W. u. H. KAFFARNIK: Zur Frage der Serumharnsäureerhöhung bei Hautkranken, insbesondere Psoriatikern. Dermat. Wschr. 138, 1359-1362, (1958)
83. KOSSEL, A.: Zur Chemie des Zellkerns. Zschr. physiol. Chem. 7, 7-22, (1883)
84. KREBS, A.: Über Psoriasis arthropathica. Schweiz. med. Wschr. 92, 29-35, (1962)
85. LEVENE, P. A. u. W. A. JAKOBS: Über die Pentose in den Nukleinsäuren. Ber. Ges. dtsh. Chem. 42, 2102-2106, (1909)
86. LEVENE, P.A., L.A. MIKESKA u. T.MORI: On the carbohydrate of thymonucleic acid J. biol. Chem. 85, 785-787, (1930)
87. LEVER, W. F. u. M. LISS: RNS und RNase in Psoriasissschuppen. Arch. klin. exp. Derm. 219, 571-576, (1964)
88. LISS, M. u. W. LEVER: Purification and characterisation of RNase from psoriatic scales. J. investigat. Dermat. 39, 529-535, (1962)
89. LISS, M. u. W. F. LEVER: The amino acid and nucleotide composition of the proteins and of RNA of Psoriatic scales. J. investigat. Dermat. 40, 45-49, (1963)

90. LOMHOLT, G.: Psoriasis on the Faroe Islands, a preliminary report.
Acta dermat.-venereol. (Stockholm) 34, 92, (1954)
91. LORINCZ, A. L.: Observations on the problem of pathogenesis of Psoriasis.
Ann. Acad. Sci. (New York) 73, 1000-1003, (1958)
92. MARGHIONINI, A.
u. H. W. SPIER: Orthologie und Pathologie der Ausscheidung der Haut.
In: Büchner, F., E. Letterer u. F. Roulet: Hdb. d. Allg. Path. V/2, II, (Berlin) 573-577, (1959)
93. MARKS, P. A. u.
J. BANKS: Inhibition of mammalian glucose-6-phosphate dehydrogenase (G -6-PD) by steroids.
Proc. nat. acad. sci. 46, 447-452, (1960)
94. MARTIN, J. B. u.
D. M. DOTY: Determination of inorganic phosphate.
Anal. Chem. 21, 965-967, (1949)
95. MEJBAUM, W.: Über die Bestimmung kleiner Pentosemengen insbesondere in Derivaten der Adenylsäure.
Zschr. physiolog. Chem. 258, 117-120, (1939)
96. MIESCHER, F.: Über die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen.
Hoppe-Seyler's Medicin.-chem.-Untersuchungen 441-460, (1871)
97. MIESCHER, F.: Die Kerngebilde im Dotter des Hühnereies
Hoppe-Seyler's Medicin.-chem.-Untersuchungen 502-509, (1871)
98. MONTES, L. F.,
A. C. CURTIS u.
W. D. BLOCK: Nucleic acids in normal and pathological skin. A review of literature.
Dermatologica (Basel) 123, 129-144, (1961)

99. NIERMANN, H. Erbliche Dispositionskrankheiten der Haut.
In: Jadassohn, F.: Hdb. d. Haut- und Geschl.-krankheiten (Berlin), 1962-1030, (1966)
100. NIKULIN, N. K. DNA metabolism in the skin of patients with psoriasis.
Vestn. venereol. dermat. (Moskva) 42, Nr. 1, 15-20, (1968)
101. OEHLERT, W.: Die Steuerung der Regeneration im mehrschichtigen Plattenepithel.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 50, 90-118, (1966)
102. OGUR, M. u.
G. ROSEN: The nucleic acids of plant tissue
I. The extraction and estimation of desoxypentose nucleic acid and pentose nucleic acid.
Arch. biochem. 25, 262-276, (1950)
103. PALEK, J., J.
DUBOVSKY u.
J. SONKA: Cs. onkol. 3, 298, (1956)
zitiert nach Sonka, J., I. Gregorova, M. Jiranek, F. Kälbel u. Z. Matys:
Defekt des Dehydroepiandrosteron - ein neues Syndrom.
Endokrinologie Bd. 47, Heft 3/4, (1965)
104. PISANI, M. u.
L. IZZO: Uricemia e psoriasi.
Dermatologica (Basel) 13, 316-322, (1962)
105. POLLACK, V.E. u.
H. MATTENHEIMER: Glutaminase activity in the kidney in gout.
J. Lab. Clin. Med. 66, 564- 570, (1965)
106. RAHMANN-ESSER, M.
u. F. FEGELER: Autoradiographische Untersuchungen zum RNS-Stoffwechsel der Epidermis gesunder und durch Psoriasis vulgaris veränderter Haut.
Arch. Klin. exp. Derm. 227, 852-855, (1966)

107. RASSNER, G.: Die Acanthose.
Hautarzt 20, 197-204, (1969)
108. RASSNER, G. u.
O. BRAUN-FALCO: Glykolyse und Pentosephosphatzyklus
in der Epidermis bei Psoriasis vulgaris
Naturwissenschaften 52, 592, (1965)
109. REINBERG, A.,
E. SIDI u.
J. STOLKOWSKI: Potassium and RNA in human skin.
J. investigat. Dermat. 36, 417-421,
(1961)
110. ROTHBERG, S.,
R. G. CROUNSE, u.
J. L. LEE: Glycine C¹⁴ - incorporation into the
proteins of normal Stratum corneum and
the abnormal stratum corneum of Psoria-
sis.
J. investigat. Dermat. 37, 497-505,
(1961)
111. RUPEC, M.: Zur Ultrastruktur der spongiformen
Pustel.
Arch. klin. exp. Derm. 239, 30-49,
(1970)
112. RUST, S.: Quantitative Untersuchungen über DNS
und RNS in der Epidermis.
Arch. klin. exp. Derm. 227, 844-847,
(1966)
113. RUST, S. u.
G. K. STEIGLEDER: Über die Verteilung der RNS in der ge-
sunden und psoriatisch veränderten
Epidermis.
Arch. klin. exp. Derm. 221, 194-202,
(1965)
114. SANTOIANNI, P. u.
S. ROTHMANN: Desoxyribonucleic acid microdetermi-
nation in human epidermis.
J. investigat. Dermat. 40, 317-323,
(1963)
115. SANTOIANNI, P. u.
S. ROTHMANN: Nucleic acid splitting enzymes in
human epidermis and their possible role
in keratinisation.
J. investigat. Dermat. 37, 489-495,
(1961)

116. SCHAMBERG, J.S. The chemistry of the blood in diseases
u. H. BROWN: of the skin.
Arch. Derm. Syph. 21, 1-18, (1930)
117. SCHAMBERG, J. S. A study of the blood uric acid in
u. H. BROWN: diseases of the skin, with particular
reference to exzema and pruritus.
Arch. Derm. Syph. 8, 801-807, (1924)
118. SCHEVING, L. E.: Mitotic activity in the human epidermis.
Anat. Rec. 135, 7-14, (1959)
119. SCHMIDT, G. u. A method for the determination of
S. J. THANNHAUSER: desoxyribonucleic acid, ribonucleic
acid, and phosphorproteins in animal
tissues.
J. biol. Chem. 161, 83-89, (1945)
120. SCHNEIDER, W. C.: Phosphorus compounds in animal tissues.
III. A comparison of methods for the
estimation of nucleic acids.
J. biol. Chem. 165, 747-751, (1946)
121. SCHNYDER, U. W.: Genetik der Psoriasis.
Arch. klin. exp. Derm. 227, 143-158,
(1966)
122. SCHULMEYER, H.: Harnsäureuntersuchungen im Blut bei
verschiedenen Haut- und Geschlechtskrank-
heiten. Med. Diss., Heidelberg (1936)
123. SCHWARZ, E.: Zum Schicksal der aus Nukleinsäuren
beim Zellabbau während der epidermalen
Verhornung freiwerdenden Pentosen.
Arch. klin. exp. Derm. 217, 273-294,
(1963)
124. SCHWARZ, E.: Radioindikatoren in der hautphysiolo-
gischen Forschung.
Hautarzt 15, 579-584, (1964)
125. SCOTT, E.J. van Kinetics of hyperplasia in Psoriasis.
u. T. M. EKEL: Arch. Derm. Syph. 88, 373-381, (1963)

126. SEEGMILLER, J. E.: Intermediärer Purinstoffwechsel.
In: Talbott, J. H.: Die Gicht (Stuttgart), 55-74, (1967)
127. SHUSTER, S., Small intestine in Psoriasis.
A. J. WATSON u. Brit. med. J. 2, 458-460, (1967)
J. MARKS:
128. SONKA, J., Defekt des Dehydroepiandrosteron -
I. GREGOROVA, ein neues Syndrom?
M. JIRANEK, Endokrinologie Bd. 47, Heft 3/4,
F. KÜLBEL u. 152-161, (1965)
Z. MATYS:
129. SONKA, J., Dehydroepiandrosteron in gout.
J. GREGOROVA u. Lancet 1, 671-672, (1964)
V. KRIZEK:
130. SPIER, H. W. u. Zur Histochemie der Verhornung.
P. van CANEGHEM: Arch. klin. exp. Derm. 206, 344-363,
(1957)
131. SPIER, H. W. u. Histochemische Untersuchungen über die
K. MARTIN: Phosphomonoesterasen der gesunden Haut
mit Hinweis auf Befunde bei Hauterkrankungen.
Arch. klin. exp. Derm. 202, 120-152,
(1956)
132. STEIGLEDER, G. K.: Die Histochemie der Epidermis und ihrer
Anhangsgebilde.
Arch. klin. exp. Derm. 206, 276-317,
(1956)
133. STEIGLEDER, G. K.: An der Hautoberfläche nachweisbare
Enzyme. Zur Frage ihrer Bedeutung bei
der epidermalen Verhornung.
Arch. klin. exp. Derm. 219, 585-593,
(1961)
134. STEIGLEDER, G. K.: Morphologische und histologische Befunde in pathologischer Hornschicht, insbesondere bei Parakeratose.

- Arch. klin. exp. Derm. 207, 209-229,
(1958)
135. STEIGLEDER, G. K.: Die Dynamik der Reaktionsweise psoria-
tischer Haut.
Arch. klin. exp. Derm. 227, 158-178,
(1966)
136. STEIGLEDER, G. K. Über die Lokalisation von RNase und
u. I. FISCHER: DNase-Aktivität in normaler, in entzünd-
lich veränderter Haut und bei Hauttumoren.
Arch. klin. exp. Derm. 217, 553-562,
(1963)
137. STEIGLEDER, G. K. Pathologische Reaktionen in der Epider-
u. O. GANS: mis.
In: Jadassohn, F.: Hdb. d. Haut- und
Geschl.-Krankheiten. Erg. Werk, Bd. I/2,
(Berlin) 178-246, (1964)
138. STEIGLEDER, G. K. The localisation of RNase und DNase in
u. W. RAAB: normal and psoriatic epidermis.
J. investigat. Dermat. 38, 209-214,
(1962)
139. STEIGLEDER, G. K., Über die Verdaubarkeit der DNS der
S. RUST u. Kerne durch DNase in der psoriatisch
H. KOCH: veränderten Epidermis.
Arch. klin. exp. Derm. 221, 203-206,
(1965)
140. STEINBERG, A. G., A genetic and statistical study of
W. BECKER, Psoriasis.
T. B. FITZPATRIK Amer. J. human Genetics 3, 267, (1951)
u. R. R. KIERLAND:
141. SWANN, M. M.: The control of Cell Division: A Review
Cancer Res. 18, 1118-1160, (1968)
142. SZAKALL, A. u. Über den Einbau von Phosphat in organi-
M. WEBER: sche Verbindungen der Hornschichtex-
trakte normaler und pathologischer

Verhornung (Psoriasis).

Hautarzt 10, 309-311, (1959)

143. TAYLOR, J. H.: Control mechanisms for chromosome reproductions in the cell cycle.
In: Harris, R. C. J.: Cell Growth and Cell Division. (New York), 158-171, (1963)
144. TICKNER, A. u.
P. D. MIER: Serum cholesterol, uric acids and proteins in Psoriasis.
Brit. J. Dermat. 72, 131-137, (1960)
145. VOGEL, F.: Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik.
Berlin (1961)
146. WATSON, J. D. u.
F. H. C. CRICK: The structur of DNA.
Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 18, 123-131, (1953)
147. WATSON, J. D. u.
F. H. C. CRICK: A structure for ~~desoxy~~ribose nucleic acid.
Nature 171, 737-738, (1953)
148. WEBER, G.: Erythemato-squamöse Dermatosen.
In: Bode, H. G. u. G. W. Korting:
Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. (Stuttgart) 9. Auflage 80-102, (1962)
149. WEINSTEIN, G. D. u.
E. J. van SCOTT: Autoradiographic analysis of turnover times of normal and psoriatic epidermis.
J. investigat. Dermat. 45, 257-262, (1965)
150. WHEATLEY, V. R.
u. E. M. FARBER: Chemistry of Psoriatic scales II/
Further studies of the nucleic acids and their catabolites.
J. investigat. Dermat. 39, 79-89, (1962)
151. WHEATLEY, V. R. u.
E. M. FARBER: Studies on the chemical Composition of Psoriatic scales.
J. investigat. Dermat. 36, 199-211, (1961)

152. WOHLRAB, W.: Über die Histotopographie der Phospho-
monoesterasen im Psoriasisherd und
dessen Umgebung, III. Mitteilung.
Arch. klin. exp. Derm. 224, 1-18, (1966)
153. WOHLRAB, W.: Über den DNS-Gehalt von Epidermiszellen
unbefallener Psoriatikerhaut.
Dermatologica (Basel) 141, 28-33, (1970)
154. WOHLRAB, W.: Über die Histotopographie der Phospho-
monoesterasen im Psoriasisherd und des-
sen Umgebung. II. Mitteilung: Die saure
Phosphatase.
Arch. klin. exp. Derm. 220, 600-616,
(1964)
155. WOHLRAB, W. u.
E. FRIEDRICH: Cytochemische Untersuchungen an kult-
vierten Epidermiszellen klinisch er-
scheinungsfreier Psoriatikerhaut.
Arch. klin. exp. Derm. 239, 96-106,
(1970)
156. YAMABE, Y.: Histochemical studies on nucleic acid
in skin diseases.
ZBL Haut-Geschl.krkh. 99, 121, (1957/58)
157. YAZDI, S.: Häufigkeitsanalytische Untersuchung
über Serumharnsäure bei Dermatosen.
Med. Diss. Aachen (1968)
158. YAZDI, S. u.
W. GAHLEN: Häufigkeitsanalytische Untersuchungen
über die Serumharnsäure bei Psoriasis.
Hautarzt 20, 488-489, (1969)

Herrn Prof. Dr. H. Holzmann, Oberarzt der
Universitäts-Hautklinik in Mainz, danke
ich für die freundliche Überlassung des
Themas und die wertvollen Ratschläge bei
der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. G. W. Korting, Direktor
der Universitäts-Hautklinik in Mainz,
möchte ich meinen Dank aussprechen für
die Übernahme des Korreferates.

Herrn Dr. rer. nat. B. Morsches danke
ich für die Beratung bei der Erstellung
des bio-chemischen Teils der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 25. Mai 1947 wurde ich, Regine Ilsebill Schröder, als zweites Kind des Physikers, Dr. rer. nat. Hubert Schröder, und seiner Ehefrau, der Ärztin, Dr. med. Isolde Schröder geb. Oertel, in München geboren.

Ab 1953 besuchte ich die Volksschule.

1954 zogen meine Eltern nach Wiesbaden um, wo ich von 1957 bis 1966 das neusprachliche Gymnasium der Helene-Lange-Schule besuchte.

Nach bestandenem Abitur immatrikulierte ich mich im Sommersemester 1966 an der medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz.

Im Herbst 1968 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab.

1970 begann ich mit der Vorbereitung meiner Dissertation an der Universitäts-Hautklinik in Mainz.

Nach vollendetem elften Fachsemester beabsichtige ich, im Sommer 1971 mein medizinisches Staatsexamen an der Universität Mainz zu absolvieren.

